

Über die Kondensation von o-Aminophenolen
und 1,2-Aminoalkoholen
mit α -Ketocarbonsäureestern zu
„2-Oxo-1,4-Oxazinen“

Dietrich Hoffmann

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über die Kondensation von o-Aminophenolen
und 1,2-Aminoalkoholen
mit α -Ketocarbonsäureestern zu
„2-Oxo-1,4-Oxazinen“



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften der naturwissenschaftlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dietrich Hoffmann
geboren zu Danzig

1 9 5 7

Dekan:

Professor Dr. H. Louis

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Butenandt

2. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Huisgen

Tag der Einreichung:

15. Oktober 1957

Tag der mündlichen Prüfung:

4. Dez. 1957

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von
Herrn Professor Dr. A. Butenandt in der Zeit
vom September 1955 bis Juli 1957 im Max-Planck-
Institut für Biochemie zu Tübingen später
München durchgeführt.

Herrn Professor Dr. A. Butenandt,
Direktor des MPI für Biochemie,
und Herrn Dr. E. Biekert danke
ich herzlich für die wohlwollende
Förderung und Unterstützung
dieser Arbeit.

Herrn Dr. R. Beckmann und
Fräulein G. Schild bin ich für
die Aufnahmen und Auswertungen
der UV-Spektren, Herrn Dr.
E. Biekert und Fräulein I. Köhler
für die Aufnahmen und Auswer-
tungen der IR-Spektren zu beson-
derem Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

=====

Einleitung	3
Allgemeiner Teil	8
I. Struktur der 2-Oxo-1,4-Oxazine	8
II. Reaktionsprinzip und Anwendungsbereich der 2-Oxo-1,4-Oxazin-Synthese	15
1. Variation der α -Ketocarbonsäureester- Komponente	17
2. Charakterisierung von o-Aminophenolen als Benz-2-oxo-1,4-oxazine	21
3. Die Kondensation von substituierten o-Aminophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern	24
4. Zur präparativen Darstellung der Benzoxazinone	27
5. 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine	33
6. Präparative Darstellung der 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine	
III. Spektrale Eigenschaften des Oxazinon-Systems	
1. Infrarotspektren	39
2. UV-Absorptionsspektren	41
IV. Zur Chemie des Oxazinon-Ringsystems	
1. Hydrazin-Spaltung	42
Darstellung von Hydrazon-hydraziden der α -Ketocarbonsäuren und Regeneration der o-Aminophenole.....	
2. Katalytische Hydrierung der Oxazinone zu Morpholonen	48
3. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid	50
4. Reduktion mit Phenylmagnesiumbromid	51
5. Versuche zur Phenmorpholin-Synthese	52
V. Benzthiazolincarbonsäure-(2)-ester	
1. Die Kondensation von o-Aminothiophenol mit α -Ketocarbonsäureestern zu Benzthiazolin- carbonsäure-(2)-estern	56
2. Versuch einer theoretischen Deutung der Benzthiazolincarbonsäure-(2)-ester-Synthese	59

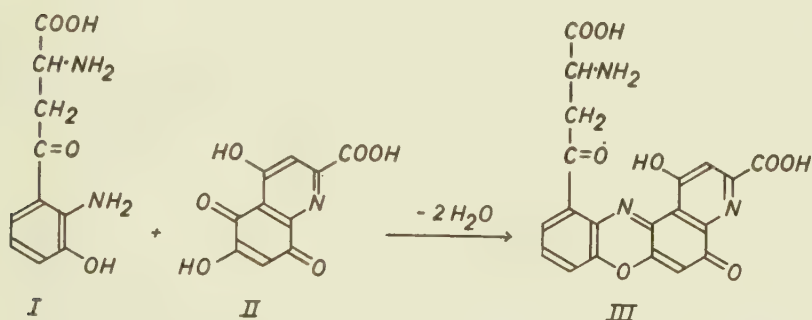
VI. Die Kondensation von N-Methyl-o-Aminophenol mit Oxalessigester	63
VII. Theoretische Betrachtungen zur Oxazinon-Synthese	67
Zusammenfassung	71
Experimenteller Teil	74

-.-.-.-

Einleitung.

=====

Im Rahmen der Untersuchungen zur Struktur der Ommochrome, einer Klasse natürlicher Phenoxazon-Farbstoffe, gelang A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert und R. I. T. Cromatie^{1,2)} die Synthese des Xanthommatsins^{1,2)}. Dieser Phenoxazonfarbstoff(III), der zuerst aus dem Schlupfsekret des Schmetterlings "Vanessa urticae" (kleiner Fuchs) isoliert werden konnte³⁾, läßt sich aus 3-Hydroxykynurenin⁴⁾ (I) durch Kondensation mit 4,6-Dihydroxy-chinolinchinon-(5,8)-carbonsäure-(2)(II) darstellen.



Die 4-Hydroxy-chinolinchinon-(5,8)-carbonsäuren bilden sich durch Oxydation der entsprechenden Polyhydroxy-chinolincarbonsäuren. Diese sind nach der C o n r a d - L i m p a c h 'schen Chinolinsynthese zugänglich.

Als Beispiel für eine Synthese der Trihydroxy-chinolincarbonsäuren sei die der 4,7,8-Trihydroxy-chinolincarbonsäure-(2) (VI) angeführt⁵⁾, die über die Kondensation des 3-Aminoveratrols(IV) mit Oxalessigester(V) und anschließender Ätherspaltung bei gleichzeitiger Verseifung dargestellt wird.

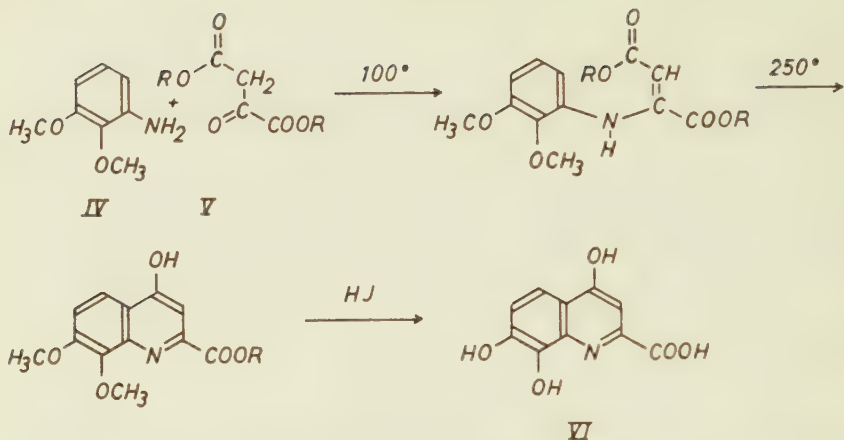
1.) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert,

Liebigs Ann. 588, 106 (1954)

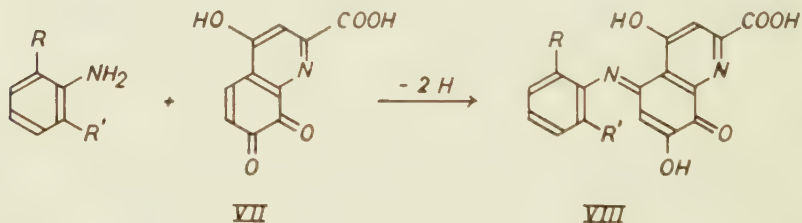
2.) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert,

R.J.T. Cromatie,

Liebigs Ann. 590, 75 (1954)



Während die 4-Hydroxy-chinolin-chinone-(5,8) mit o-Aminophenolen Phenoxazonfarbstoffe bilden, sollten die 4-Hydroxy-chinolin-o-chinone(VII) entsprechend Phenylchinonimine mit ankondensiertem Chinolinring(VIII) liefern:

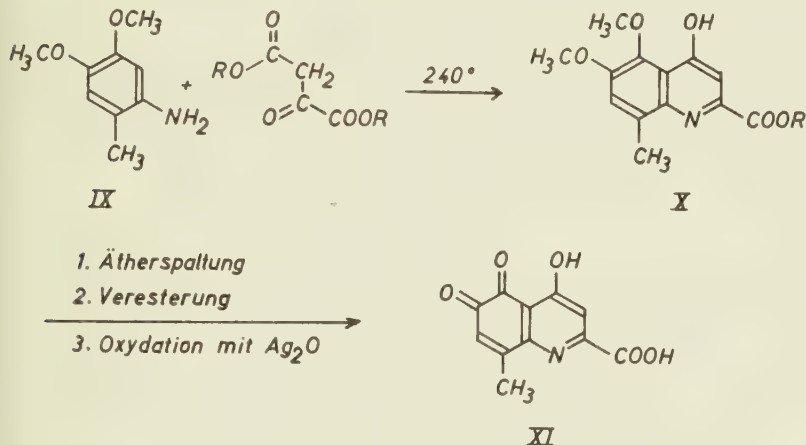


Deshalb untersuchte E. Bieker⁵⁾ wieweit die Conrad-Limpach'sche Synthese zur Darstellung solcher Hydroxy-chinoline geeignet ist, die weiter zu Chinolin-o-chinonen oxydiert werden können.

2-Amino-4,5-dimethoxytoluol(IX) kondensiert z.B. bei 240°C mit

- 3.) A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert,
P. Kornemann, Liebigs Ann. 586, 219 (1954)
- 4.) A. Butenandt, G. Hallmann, R. Beckmann
Ber.dtsch. chem. Ges. 90, 1120(1957)

Oxalessigester unter Wasser- und Alkoholabspaltung zum 4-Hydroxy-5,6-dimethoxy-8-methyl-chinolincarbonsäure-(2)-äthylester(X). Durch Ätherspaltung entsteht daraus 4,5,6-Trihydroxy-8-methyl-chinolincarbonsäure-(2), die sich in Form ihres Esters mit Silberoxyd zum 5,6-Chinolinchinon-System (XI) oxydieren läßt.



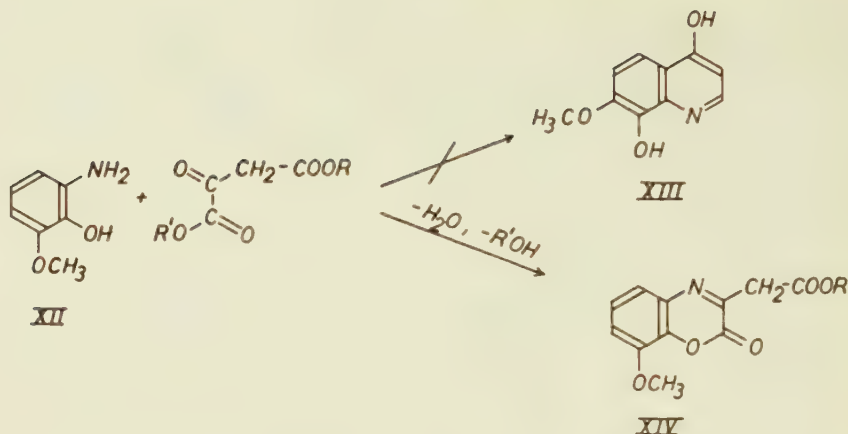
Setzt man nun bei Kondensationen nach C o n r a d - L i m - p a c h freies o-Aminophenol als Komponente ein, so beobachtet man einen völlig anderen Reaktionsverlauf⁶⁾.

So reagieren z.B. 3-Aminoguaajacol(XII) und Oxalessigester bereits beim Zusammenbringen unter spontaner Erwärmung.

Der Schmelzpunkt der dabei erhaltenen Verbindung liegt wesentlich niedriger als der des erwarteten 4-Hydroxy-chinolin-derivates(XIII). IR- und UV-Spektren, auf die später eingegangen werden soll, sowie Analysen zeigen, daß sich unter Wasser- und Alkoholabspaltung das B e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a - z i n - System (XIV) gebildet hat.

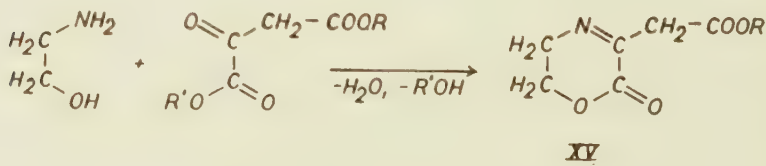
5.) E. Biekert, Angew. Chem. 69, 103 (1957)

6) E. Biekert, Angew. Chem. 69, 208 (1957)



Für diese Kondensation von o-Aminophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern zum Benz-2-oxo-1,4-oxazin-System lieferte E. B i e k e r t⁶⁾ weitere Beispiele. Es wurden sowohl die o-Aminophenol-Komponenten als auch die α -Ketocarbonsäureester variiert und es zeigte sich, daß der beobachteten Ringschlußreaktion allgemeine Bedeutung zukommt.

Sie gelingt nicht nur mit o-Aminophenolen, sondern auch mit 1,2-Aminoalkoholen. So reagiert z.B. Oxalessigester mit Amino-äthylalkohol in einer wesentlich starker exothermen Reaktion als mit o-Aminophenol. Unter spontanem Abdestillieren von Wasser und Alkohol bildet sich dabei aus den beiden Komponenten eine in langen farblosen Nadeln kristallisierende Substanz, deren Analyse und IR- sowie UV-Spektren auf das Vorliegen des 5,6 - D i - h y d r o - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n - S y s t e m s (XV) hindeuten.



Von diesen Befunden ausgehend, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit die Struktur der Kondensationsprodukte als Oxazinone weiter zu sichern, den Gültigkeitsbereich dieser neuen Kondensationsreaktion abzutasten und die Reaktionsfähigkeit des Oxazinon-Systems zu untersuchen.

-.-.-.-.-

I. Struktur der 2-Oxo-1,4-Oxazine.

Für diese Untersuchungen wurden die Kondensationsprodukte von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester und Phenylglyoxylsäureester gewählt.

Wie E. B i e k e r t⁶⁾ zeigen konnte, kondensieren o - A m i n o p h e n o l u n d B r e n z t r a u b e n s ä u r e e s t e r bereits bei Zimmertemperatur in einer stark exothermen Reaktion. Dabei destillieren spontan Wasser und Alkohol ab. Die Reinigung des öligen Rückstandes gelingt durch Chromatographie an saurem Al_2O_3 und anschließendem Umkristallisieren aus Methanol.

o - A m i n o p h e n o l u n d P h e n y l g l y o x y l s ä u r e e s t e r kondensieren ebenfalls unter Wasser- und Alkoholabspaltung bei etwa 110° in einer exothermen Reaktion. Nach Umsetzung unter Stickstoff kristallisiert der Ansatz in farblosen Nadeln durch, die aus Methanol umkristallisiert werden.

Infrarotspektroskopische Untersuchungen.

Wie bereits in der Einleitung berichtet wurde (s.S.5), lieferten die Infrarotspektren der Kondensationsprodukte von α -Ketocarbonsäureestern mit o-Aminophenolen bzw. 1,2-Aminoalkoholen die ersten Hinweise für ihre Struktur als 2 - O x o - 1,4 - O x a z i n e.

Die IR-Spektren der Kondensationsprodukte von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester und Phenylglyoxylsäureester zeigen sowohl bei Messung in KBr als auch in Chloroform-Lösung bei $5,75 \mu$ starke $C=O$ Valenzschwingungen, die Lactongruppierungen zugeordnet werden können.

Im Bereich zwischen $3-3,5 \mu$ fehlen sowohl N-H als auch O-H Valenzschwingungen. Eine Saureamidgruppierung kann aus dem Fehlen der Amid-I und -II Banden mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

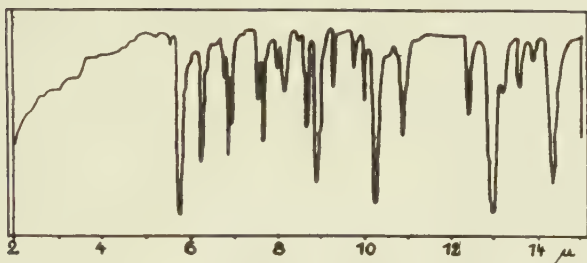


Abbildung 1 IR-Spektrum des 3-Phenyl-benz-
2-oxo-1,4-oxazins (in KBr gepreßt).

UV -spektroskopische Untersuchungen.

Das UV-Absorptionsspektrum des Kondensationsproduktes von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester zeigt in alkoholischer Lösung ein Maximum bei $287,5 \text{ m}\mu$ (Abb.2); dieses Maximum wird bei Messung in salzsaurer Lösung gering nach rot ($292 \text{ m}\mu$) verschoben.

Diese geringe Rotverschiebung in saurer Lösung spricht gegen das Vorliegen einer basischen Gruppierung am chromophoren System.

Das UV-Spektrum des Kondensationsproduktes von o-Aminophenol mit Phenylglyoxylsäureester zeigt in alkoholischer Lösung ein Maximum bei $235 \text{ m}\mu$ und ein zweites Maximum bei $330 \text{ m}\mu$ (Abb.2).

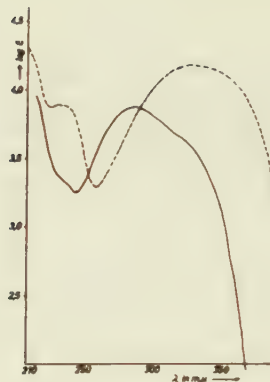


Abbildung 2 UV-Absorptionsspektrum von
 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (—)
 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (....)

UV-spektroskopischer Vergleich zwischen 3-Phenylcumarin und dem Kondensationsprodukt aus o-Aminophenol mit Phenylglyoxylsäure-ester.

Vergleicht man das UV-Absorptionsspektrum des Kondensationsproduktes aus o-Aminophenol und Phenylglyoxylsäureester

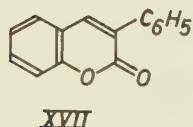
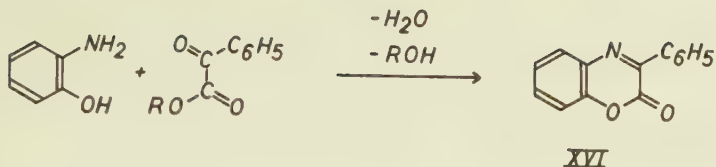
($\lambda_{\max_1}$ 235 m μ , log ϵ 3,90; $\lambda_{\max_2}$ 330 m μ , log ϵ 4,20)

mit dem des 3-Phenylcumarins (XVII)

($\lambda_{\max_1}$ 232 m μ , log ϵ 4,04; $\lambda_{\max_2}$ 324 m μ , log ϵ 4,26),

so fällt die weitgehende Ähnlichkeit beider Spektren auf (Abb.3).

Das läßt auf das Vorliegen sehr ähnlicher chromophorer Systeme schließen und macht für das Kondensationsprodukt die Struktur des 3 - P h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n s (XVI) wahrscheinlich. In diesem liegt ein dem Cumarin völlig analoges "A z a c u m a r i n" vor.



Die geringe Rotverschiebung der Absorptionsbanden dieses Azacumarins XVI im Vergleich zum 3-Phenylcumarin ist durch die stärkere chromophore Wirksamkeit des Stickstoffs im Vergleich zum Ringkohlenstoff bedingt (s. Abb.3).

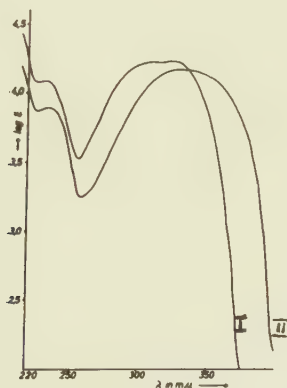


Abbildung 3 UV-Spektren von
 I. 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin
 II. 3-Phenyl-cumarin.
 (gemessen in alkoholischer Lösung;
 in $n/_{10}$ HCl gleiche UV-Spektren)

In $n/_{10}$ NaOH sind die Spektren, wie zu erwarten, nicht mehr vergleichbar, da beim Benzoxazinon der Lactonring
zum 2-Hydroxy-anil-Derivat,
beim Cumarin zum 2-Hydroxy-styrol-Derivat
geöffnet wird.

Katalytische Hydrierungen.

Legen wir den Kondensationsprodukten von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester bzw. Phenylglyoxylsäureester die Benz-2-oxo-1,4-oxazin Struktur (XVI und XVIII) zugrunde, so sollte die C=N Doppelbindung, ähnlich wie die entsprechende C=C Doppelbindung der Cumarine⁸⁾, leicht katalytisch zu hydrieren sein.

Es müßte sich dann aus 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVIII) 3-Methyl-phenmorpholon (XIX) bilden. Diese Verbindung ist aber bereits von C. A. Bischoff⁹⁾ aus α -Brompropionsäureäthylester und o-Aminophenol in einer Ausbeute von 33 % dargestellt worden.

Allgemein werden Schiff'sche Basen bei geringem Wasserstoffüberdruck und Temperaturen zwischen 20°- 60° katalytisch hydriert¹⁰⁾. Unter diesen Versuchsbedingungen wurde jedoch an die C=N Doppelbindung beider Azacumarine (XVI, XVIII) kein Wasserstoff angelagert.

Hydriert man dagegen im Autoklaven in Gegenwart von Palladium auf Aktiv-Kohle oder Raney-Nickel, so erfolgt ab etwa 30 at Druck und 30°- 35° die erwartete Wasserstoffaufnahme.

Aus den Hydrieransätzen lassen sich in quantitativer Ausbeute farblose, kristalline Verbindungen isolieren, die an der Luft oxydationsempfindlich sind (Braunfärbung).

Das 3-Methyl-phenmorpholon (XIX) wurde als Vergleichspräparat nach C. A. Bischoff

7.) 3-Phenylcumarin dargestellt nach:

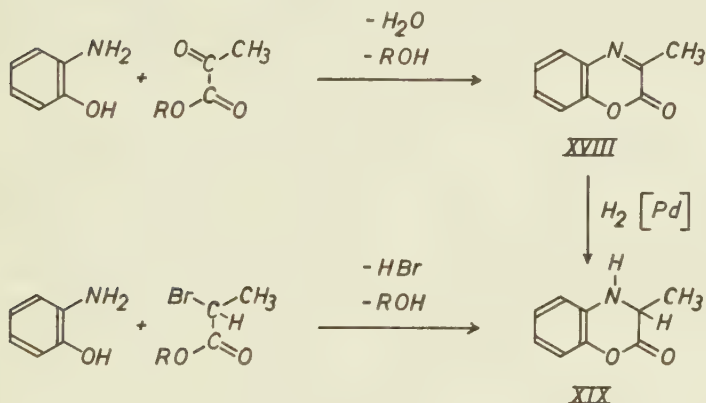
E. Ogliastro, Gazz.chim.ital. 9, 428 (1879)

8.) E. Spath, F. Galinosky, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 235 (1937)

9.) C.A. Bischoff, Ber.dtsch.chem.Ges. 30, 2927 (1897)

dargestellt und erwies sich in allen Eigenschaften identisch mit dem hydrierten Kondensationsprodukt von o-Aminophenol und Brenztraubensäureester.

Damit ist der Strukturbeweis für das 3 - M e t h y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (XVIII) (3-Methylazacumarin) erbracht.



Analog zu der Synthese von B i s c h o f f wurde aus α -Bromphenylessigsäureester und o-Aminophenol in 25 - proz.-Ausbeute das 3-Phenylphenmorpholon synthetisiert (XX).

10.) L. Zechmeister, J. Turka,

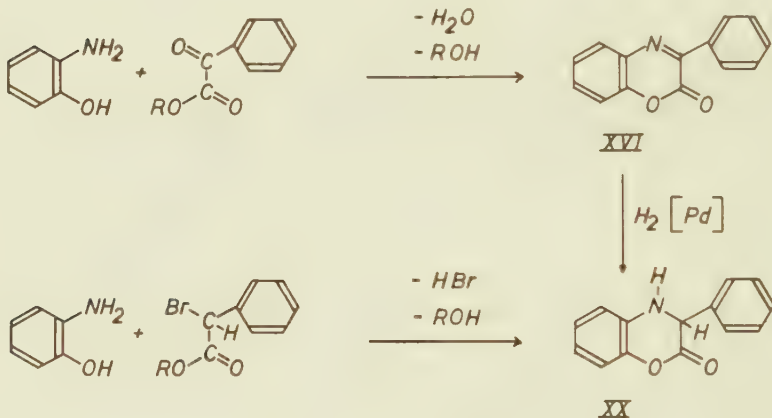
Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 2883 (1930)

M.R. Tiollais,

Bull.Soc.chim.France 14, 959 (1947)

Auch diese Verbindung erwies sich als identisch (Schmelzpunkte, IR- und UV-Spektren) mit dem hydrierten Kondensationsprodukt aus o-Aminophenol mit Phenylglyoxylsäureester.

Daraus folgt, daß dem Kondensationsprodukt selbst die Struktur des 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazins (XVI) (3-Phenylazacumarins) zukommt.

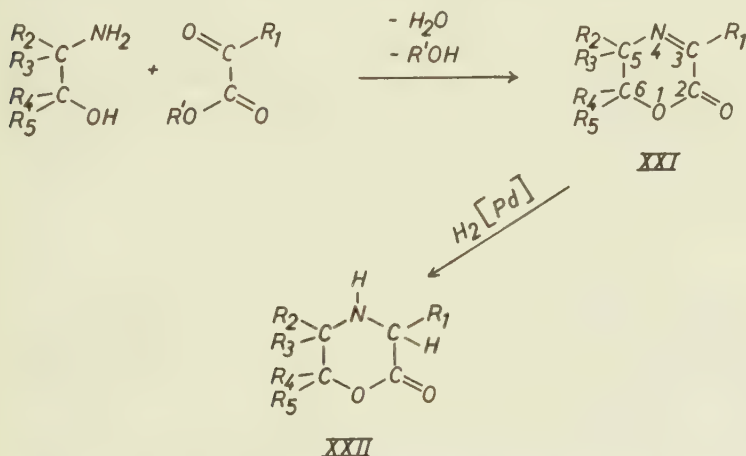


II. Reaktionsprinzip und Anwendungsbereich

der 2-Oxo-1,4-Oxazin-Synthese.

Wie vorstehend gezeigt werden konnte, gelingt es in einfacher und übersichtlicher Weise, das O x a z i n o n - System in das M o r p h o l o n - System zu überführen.

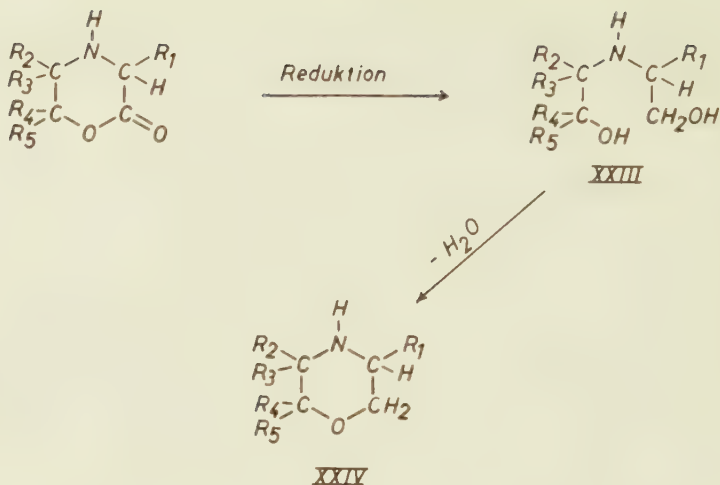
Durch Variation der o-Aminophenol- bzw. 1,2-Aminoalkohol-komponente einerseits und der α -Ketocarbonsäureesterkomponente andererseits sollten verschieden substituierte 2-Oxo-1,4-Oxazine (Azacumarine) (XXI) und durch deren Hydrierung die entsprechenden Morpholone (XXII) der Synthese zugänglich sein.



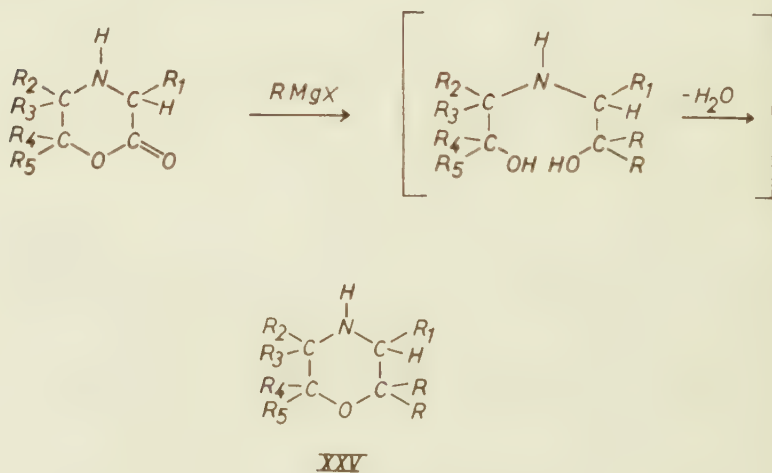
Damit wäre die Möglichkeit gegeben, sei es aus pharmakologischem, sei es aus synthetischem Interesse, diese beiden Stoffklassen vollständig zu erschließen.

Weiterhin sollte es möglich sein, durch Reduktion der Lacton-gruppierung der Morpholone (XXII) die entsprechenden N - s u b - s t i t u i e r t e n 1,2 - A m i n o a l k o h o l e (XXIII) darzustellen.

Gelänge es außerdem, intramolekular aus den N-substituierten 1,2-Aminoalkoholen Wasser abzuspalten, so wäre damit die pharmakologisch besonders interessante Stoffklasse der M o r p h o - l i n e (XXIV) leicht zugänglich.



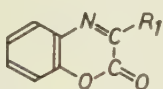
Weitere Substitution in 2-Stellung ist über eine Grignard-Umsetzung der Morpholone denkbar. Damit wären alle C-Atome des Morpholon- bzw. Morpholinringes (XXV) der Substitution zugänglich.



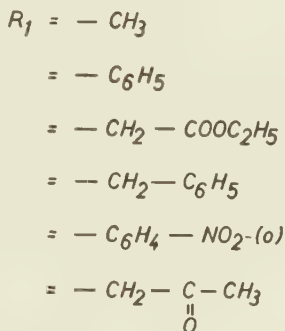
Auf Grund dieser zahlreichen präparativen Möglichkeiten schien es wünschenswert, die Synthese der 2-Oxo-1,4-Oxazine in Bezug auf ihre Reaktionspartner eingehend zu untersuchen.

1. Variation der α -Ketocarbonsäureester-Komponente.

Im folgenden werden Umsetzungen von o - A m i n o p h e - n o l mit verschiedenen α -Ketocarbonsäureestern beschrieben. Dabei entstehen Benz-2-oxo-1,4-oxazine (XXVI), die sich im Rest R_1 voneinander unterscheiden.



XXVI



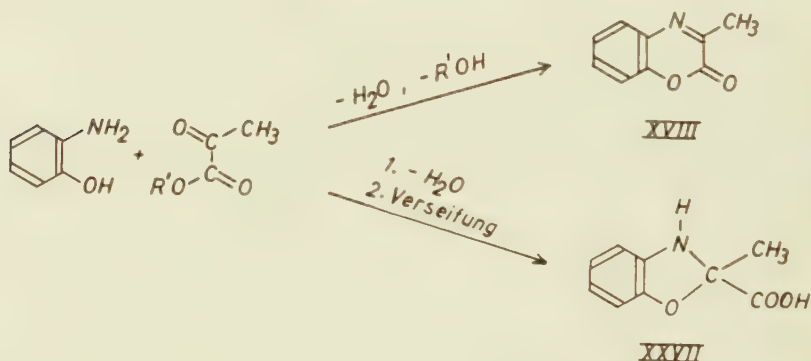
Glyoxylsäureester.

Die Umsetzung von o-Aminophenol mit Glyoxylsäureester (Nr.1, Tabelle I) oder seinem Äthylacetal führte nur zu Polymerisationsprodukten. Dieses Ergebnis war auf Grund von bereits beschriebenen Versuchen zu erwarten¹¹⁾, die zeigen, daß der Glyoxylsäureester leicht polymerisiert.

11.) Simon, Chavanne, C.R. hebdomadaire Seances Acad. Sci. 142, 392 (1906)

Brenztraubensäureester.

Bei der Kondensation von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester (Nr.2, Tabelle I) bildet sich, wie E. Bieker t⁶⁾ schon zeigte, neben 3-methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVIII) zu etwa gleichen Teilen 2-Methyl-4,5-benz-oxazolin-carbonsäure-(2)-äthylester, der nach Verseifung mit verdünnter Salzsäure als freie Carbonsäure (XXVII) identifiziert wurde. Ihre Konstitution geht eindeutig aus der Analyse und den IR- sowie UV-Spektren hervor.



Phenylglyoxylsäureester.

Die Kondensation von Phenylglyoxylsäureester mit o-Aminophenol wurde schon auf Seite 8 beschrieben. Es sei aber an dieser Stelle ergänzt, daß bei Umsetzung an der Luft in allen Fällen rosa- bis hellrot-gefärbtes 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XXVI $\text{R}_1 = -\text{C}_6\text{H}_5$) isoliert wurde. Diese Färbung ist auf Spuren oxydierten o-Aminophenols zurückzuführen. Auch durch wiederholtes Reinigen über Aktiv-Kohle gelingt es nicht, die Färbung vollständig zu beseitigen.

Oxalessigester.

Die exotherme Umsetzung von Oxalessigester mit o-Aminophenol erfolgt bereits bei Zimmertemperatur⁶⁾. Zweckmäßigerweise wird durch kurzes Erwärmen der Komponenten die Reaktion in Gang gebracht und anschließend durch Kühlung eine zu starke Erhitzung und damit teilweise Zersetzung vermieden.

Der Benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (XXVI $R_1 = -CH_2-COOC_2H_5$; Nr.6, Tabelle I) kristallisiert aus sehr verdünnter, heißer methanolischer Lösung bei langsamem Erkalten in prächtig langen, zitronengelben Nadeln.

Phenylbrenztraubensäureester.

Zur Kondensation von o-Aminophenol mit Phenylbrenztraubensäureester (Nr.3, Tabelle I) wurde dessen flüssige Enolform ($C_6H_5-CH=C-COOC_2H_5$) eingesetzt. Von den drei möglichen isomeren Formen OH dieses α -Ketocarbonsäureesters ist die flüssige Enolform das einzige Isomere, das sich durch Destillation rein darstellen läßt und dessen Reinheitsgrad durch Messung des Brechungsindex bequem bestimmt werden kann.

Der Phenylbrenztraubensäureester ist nur in dieser Form begrenzt haltbar¹²⁾.

Die Kondensation zum 3-Benzyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XXVI $R_1 = -CH_2-C_6H_5$) gelingt erst bei erhöhter Temperatur.

Acetylbrenztraubensäureester.

Nach kurzem Erwärmen von Acetylbrenztraubensäureester mit o-Aminophenol bildet sich das 3-Acetyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin in exothermer Reaktion (XXVI $R_1 = -CH_2-C(=O)CH_3$; Nr.5, Tabelle I). Bei größeren Ansätzen führt man die Kondensation am zweckmäßigsten in Benzol durch (Ausbeute 88 %).

12.) Gault, Weick C.R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 171, 396 (1920)
Bull. Soc. chim. France [4] 31, 889 (1922)

o-Nitro-phenylglyoxylsäureester.

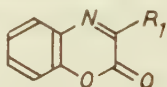
Die Bildung von 3 - o - N i t r o p h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n aus o-Nitrophenylglyoxylsäureester und o-Aminophenol beginnt erst bei einer Ölbadtemperatur von 145°-150° (XXVI R₁ = -C₆H₄-NO₂(o); Nr.7, Tabelle I).

Im Vergleich zur Umsetzung von Phenylglyoxylsäureester mit o-Aminophenol (Nr.4, Tabelle I) liegt nicht nur die Reaktionstemperatur erheblich höher, sondern auch die Ausbeute ist mit 68 % wesentlich geringer.

Dies kann sterische Gründe haben, doch wäre auch denkbar, daß die o-ständige Nitrogruppe durch induktiven Einfluß auf die α-Ketocarbonsäureester-Struktur deren Reaktionsvermögen vermindert.

In der Tabelle I sind die in diesem Teil der Arbeit dargestellten Benzoxazinone zusammengestellt.

Tabelle I.



Benz-2-oxo-1,4-Oxazine.

Nr.	α-Ketocarbonsäureester	Benz-2-oxo-1,4-Oxazine. R ₁ =	Reaktionstemperatur *	Ausbeute
1	Glyoxylsäureester	- H	Zimmertemperatur	Polymerisation
2 +	Brenztraubensäureester	- CH ₃ (hellgelb)	Zimmertemperatur (stark exotherm)	31 %
3	Phenylbrenztraubensäureester	- CH ₂ -  (hellgelb)	115 - 120° (Ölbad)	90 %
4	Phenylglyoxylsäureester	-  (farblos)	105 - 110° (Ölbad)	91 %
5 +	Acetyl-brenztraubensäureester	- CH ₂ -CO-CH ₃ (gelborange)	30 - 40° (Ölbad)	88 %
6 +	Oxalessigester	- CH ₂ -COOR (zittr. gelb)	Zimmertemperatur	94 %
7	o - Nitro - phenyl - glyoxylsäureester	 O ₂ N (hellgelb)	145 - 150° (Ölbad)	68 %

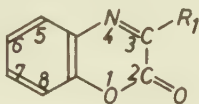
* Beginn der Wasser- und Alkoholabspaltung.

+ Bereits von E. Biekert synthetisiert.⁶

2. Charakterisierung von o-Aminophenolen als

Benz-2-oxo-1,4-oxazine.

Die Kondensationen von unsubstituiertem o-Aminophenol mit verschiedenen α -Ketocarbonsäureestern führen zu an C₃ substituierten Benz-2-oxo-1,4-oxazinen.



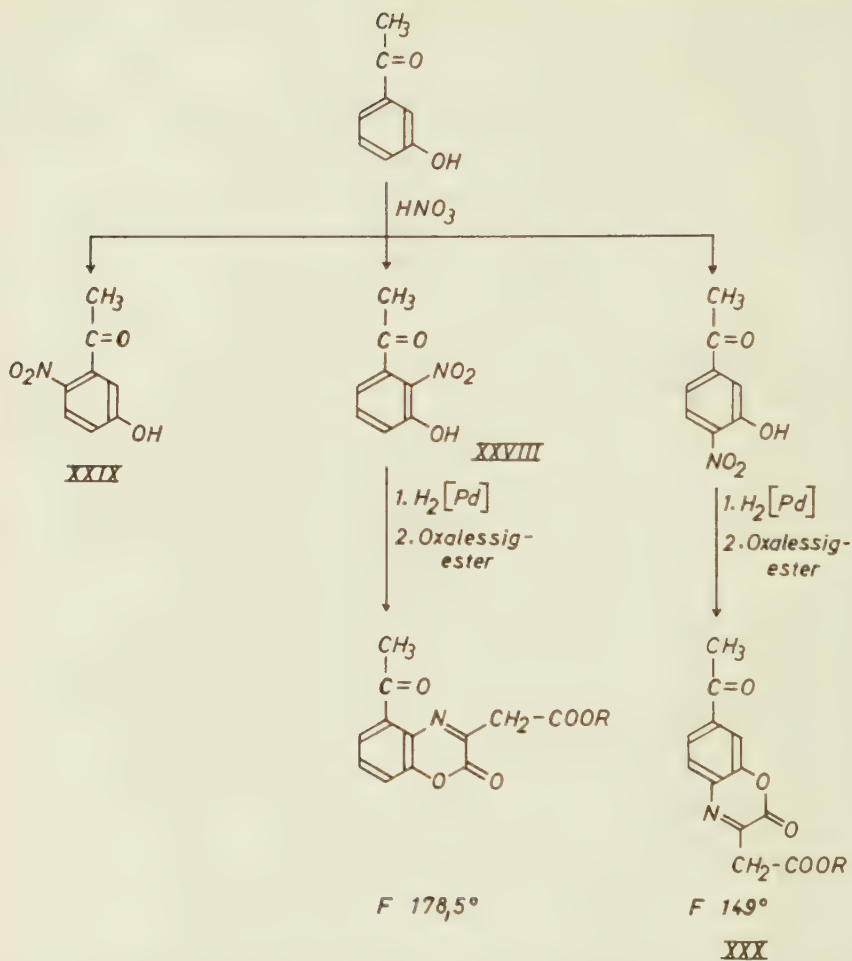
Nun konnte E. Bieker⁶⁾ am Beispiel der Kondensation von Oxallessigester mit 2-Amino-3-hydroxy-acetophenon zum 5-Acetyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester zeigen, daß die Benzoxazinon-Synthese auch mit substituierten o-Aminophenolen gelingt.

Die folgenden Beispiele lassen die sich daraus ergebende Bedeutung der Benzoxazinon-Synthese zur Identifizierung und Charakterisierung von o-Aminophenolen erkennen.

1.) Kürzlich haben A. Butenandt, G. Hallmann und R. Beckmann⁴⁾ eine neue, vereinfachte Synthese des 3-Hydroxy-Kynurenins beschrieben, die mit einer Nitrierung von 3-Hydroxy-acetophenon beginnt. Dabei bildet sich neben den bereits bekannten 2-Nitro- und 6-Nitro-Derivaten (XXVIII, XXIX) in geringer Ausbeute ein drittes Nitroderivat des 3-Hydroxy-acetophenons.

Diese Verbindung konnte nach katalytischer Hydrierung zum Amin mit Oxallessigester zum 7-Acetyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (XXX) vom Schmp. 149° kondensiert werden.

Damit war in einfacher Weise das dritte Nitroderivat des 3-Hydroxyacetophenons als 4-Nitro-Verbindung charakterisiert.



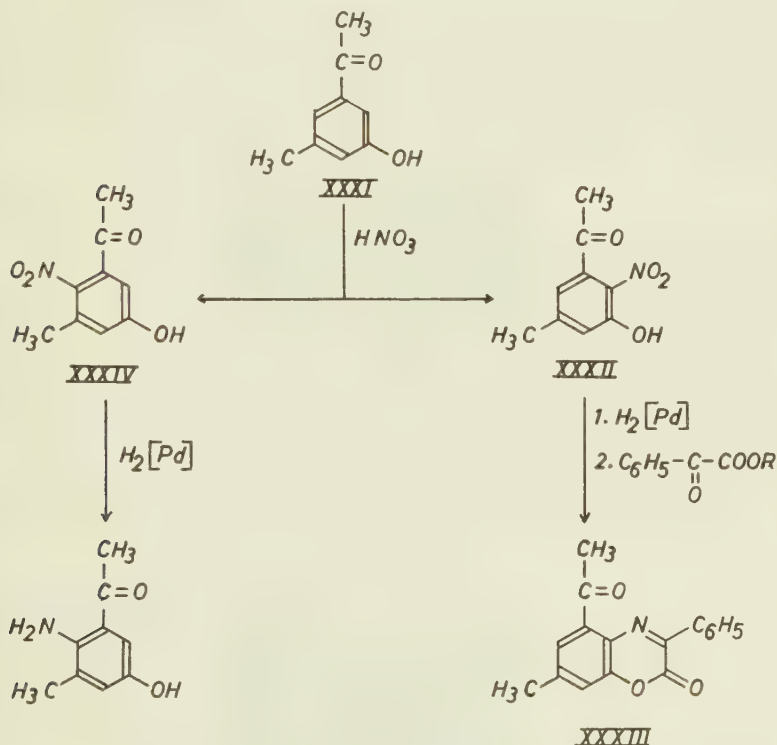
2.) Im Rahmen von Modellversuchen zur Struktur der Cmmochrome¹³⁾ nitrierte M. Dauble¹⁴⁾ 3-Hydroxy-5-methyl-acetophenon (XXXI) und isolierte bei der Aufarbeitung zwei Nitroderivate, die nach theoretischen Überlegungen und Vergleich der UV-Spektren die Konstitution des 2-Nitro- und des 6-Nitro-2-hydroxy-5-methyl-acetophenons (XXXII, XXXIV) besitzen sollten.

13.) A. Butenandt, Angew.Chem. 69, 16 (1957)

14.) M. Däuble, Dissertation Tübingen 1957

Nach Reduktion zu den entsprechenden Aminophenolen erfolgte die chemische Charakterisierung des einen Isomeren als o-Aminophenol durch Kondensation mit Phenylglyoxylsäureester zum 3-Phenyl-5-acetyl-7-methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XXXIII).

Damit war das zugrunde liegende Nitrierprodukt als 2-Nitro-3-hydroxy-5-methyl-acetophenon erkannt.



Nachdem diese beiden Beispiele gezeigt haben, daß mit Hilfe der Benzoxazinon-Synthese die Charakterisierung und Identifizierung von o-Amino- und o-Nitrophenolen in eindeutiger Weise gelingt, wurden weitere substituierte o-Aminophenole mit verschiedenen α -Ketocarbonsäureestern kondensiert.

3. Die Kondensation von substituierten

o-Aminophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern.

Die Methyl- und Dimethyl-substituierten o-Aminophenole (Nr.8-12, Tabelle II) zeigen bei der Kondensation mit α -Ketocarbonsäureestern bezüglich der Reaktionstemperaturen und Ausbeuten keine wesentlichen Unterschiede zum einfachen o-Aminophenol.

o-Aminophenole, die in 6-Stellung eine Methoxylgruppe tragen, das 6-Methoxy- und das 4-Methyl-6-methoxy-o-aminophenol, verhalten sich bei der Kondensation ebenfalls so wie das unsubstituierte o-Aminophenol (Nr. 14-17, Tabelle II).

Oxazinon - Synthese aus o-Aminophenolen mit sterisch behinderter Aminogruppe.

Die Umsetzungen mit 3-Amino-4,6-di-tertiärbutyl-brenzkatechin zeigen eindeutig, daß die Benzoxazinon-Synthese auch dann in guten Ausbeuten gelingt, wenn das eingesetzte o-Aminophenol einen großen, die Aminogruppe behindernden Substituenten trägt.

Zur Veranschaulichung der räumlichen Verhältnisse wurde das 3-Amino-4,6-di-tertiärbutyl-brenzkatechin mit Stuart-Briegleb-Atomkalotten nachgebildet (Abb.3).

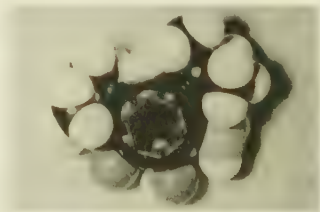


Abbildung 3 Kalottenmodell des 3-Amino-
4,6-di-tertiärbutyl-brenzkatechins.

Man erkennt deutlich, daß die tertiäre Butylgruppe am Ringkohlenstoff 4 eine gewisse Abschirmung der Aminogruppe bewirkt. Trotzdem gelingt der Benzoxazinon-Ringschluß mit Oxalessigester und Phenylglyoxylsäureester glatt und mit guten Ausbeuten (Nr. 22 und 23, Tabelle II).

In beiden Fällen ist die Reaktionstemperatur höher als mit unsubstituiertem o-Aminophenol. Abbildung 4 zeigt das Kalottenmodell des mit Oxalessigester entstehenden 5,7-Di-tertiärbutyl-8-hydroxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-esters (Nr.23, Tabelle II).

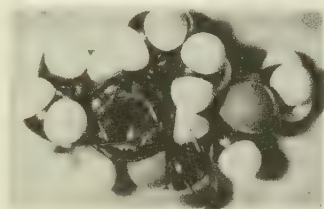


Abbildung 4 Kalottenmodell des 5,7-Di-tertiärbutyl-8-hydroxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-esters.

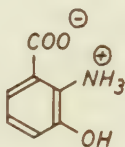
Die Kondensation von 2-Amino-3-hydroxybenzoessäure mit Oxalessigester.

Die Umsetzung von 2-Amino-3-hydroxybenzoessäure (3-Hydroxy-anthranilsäure) mit Oxalessigester zum 5-Carboxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (XXXVII) gelingt erst bei einer Kondensationstemperatur von 130°. Die Ausbeute ist aber auch in diesem Falle sehr gut (Nr.18, Tabelle II).

Dieses Benzoxazinon ist in Alkohol gut löslich, so daß die Reinigung durch Umkristallisieren aus verdünntem Methanol oder Essigester erfolgt.

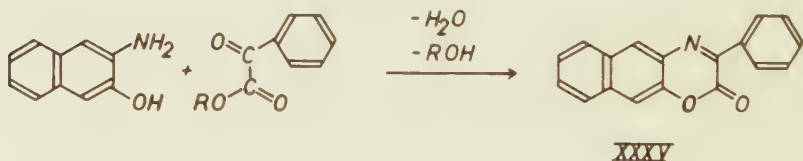
Die bei der Bildung des 5-Carboxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-esters beobachtete erhöhte Reaktionstemperatur

ist wohl auf den Einfluß der Carboxylgruppe auf die benachbarte Aminogruppe zurückzuführen. Nach spektroskopischen Untersuchungen liegt die 3-Hydroxyanthranilsäure weitgehend in der *B e - t a i n - F o r m* vor.



3-Phenyl-β-naphtho-2-oxo-1,4-oxazin.

3 - A m i n o - n a p h t h o l - 2 reagiert in der gleichen Weise wie o-Aminophenol mit P h e n y l g l y o x y l s ä u - r e e s t e r. Die Ausbeute an 3-Phenyl-β-naphtho-2-oxo-1,4-oxazin (XXXV) beträgt über 90 %, die Kondensationstemperatur liegt allerdings etwa 30° höher.



4. Zur präparativen Darstellung der Benzoxazinone.

Präparativ gelingen die Kondensationen zum Benz-2-oxo-1,4-oxazin-System im allgemeinen ohne wesentliche Schwierigkeiten. Es ist allerdings darauf zu achten, daß die nicht sehr beständigen α -Ketocarbonsäureester frisch destilliert sind und die Brechungsindices bzw. Schmelzpunkte die Werte reiner Präparate zeigen, da andernfalls die Ausbeuten nicht unwesentlich verringert werden.

Zudem erweist es sich als zweckmäßig, die Reaktionen in Stickstoffatmosphäre durchzuführen, um damit eine Oxydation der o-Aminophenole an der Luft zu verhindern. (Dies gilt besonders bei erhöhten Reaktionstemperaturen) (s.S.18).

Die angeführten Versuche wurden alle zunächst ohne Lösungsmittel durchgeführt, um vergleichbare Angaben über die Kondensationstemperaturen zu erhalten. In vielen Fällen konnten die Ausbeuten an Benz-2-oxo-1,4-oxazinen gering erhöht werden, wenn in trockenen Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol oder Xylol kondensiert wurde.

Die Reinigung der Oxazinone gelingt entweder durch Umkristallisieren aus Methanol bzw. Äthanol oder durch vorhergehende Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd.

Durch die Chromatographie können, wie nach der Kondensation von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester (s.S.18), Benzoxazinone von Benzoxazolinen abgetrennt werden.

Bei den in der Literatur als besonders instabil beschriebenen o-Aminophenolen erwies sich eine Versuchsanordnung am geeignetsten, wie sie am Beispiel der Kondensation des 2-Amino-resorcins (XXXVIa) mit Oxalester beschrieben sei. -

2-Amino-resorcin ist so oxydationsempfindlich, daß es bisher nicht als freie Base¹⁵⁾ rein isoliert werden konnte.

In einem Doppel-Schlenkrohr (Abb.5) wurde 2-Nitro-resorcin (XXXVI) unter Magnetrührung in absolutem Alkohol katalytisch hydriert. Nach Aufnahme des berechneten Wasserstoff-Volumens

15.) H. Kauffmann, E. de Pay, Ber.dtsch.chem.Ges. 39,323 (1906)

und anschließendem Einstellen eines geringen Unterdrucks wurde die alkoholische Lösung desamins durch eine Filterplatte in den zweiten Schenkel, in dem ein Äquivalent Oxalessigester vorgelegt war, überführt. Die Kondensation erfolgte so in alkoholischer Lösung unter Wasserstoffatmosphäre bei geringem Unterdruck.

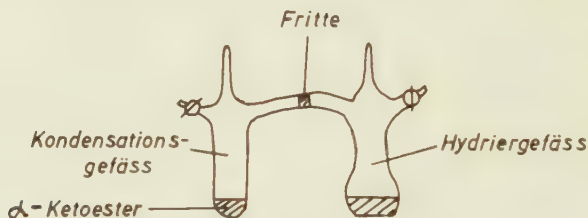
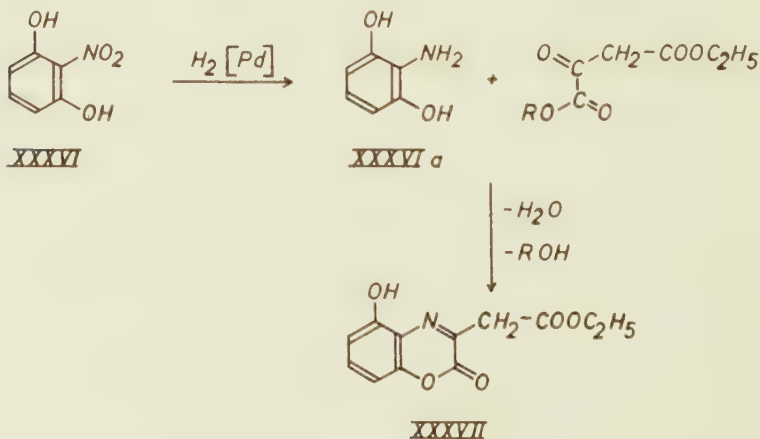


Abbildung 5 Doppel-Schlenkrohr zur Hydrierung von o-Nitrophenolen und kondensation von oxydationsempfindlichen o-Aminophenolen.

Der erhaltene 5 - Hydroxy - benz - 2 - oxo - 1,4 - oxazin - essigsäure - (3) - äthyl - ester (XXXVII) kristallisiert in gelben Nadeln vom Schmp. 172° und ist völlig oxydationsunempfindlich.



Die in der Tabelle II angegebene Reaktionstemperatur und Ausbeute an 5-Hydroxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (Nr.13) können jedoch nicht mit den entsprechenden Daten der übrigen Versuche verglichen werden; denn einmal verläuft die katalytische Hydrierung von Nitrobenzolen zu Anilinen meist nicht quantitativ, die Ausbeuteangabe des Versuches Nr.13 bezieht sich aber auf das eingesetzte 2-Nitroresorcin. Zum anderen wurde in diesem Falle die Umsetzung in einem polaren Lösungsmittel durchgeführt.

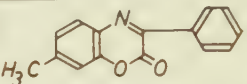
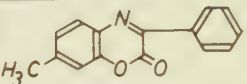
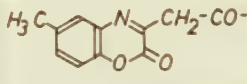
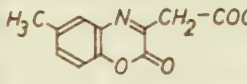
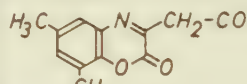
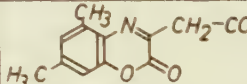
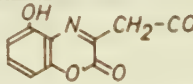
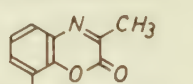
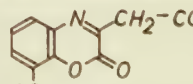
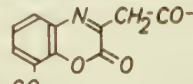
Wie der 5-Hydroxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (XXXVII) sind alle dargestellten Benz-2-oxo-1,4-oxazine an der Luft beständig.

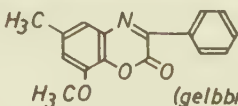
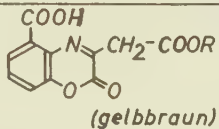
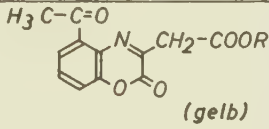
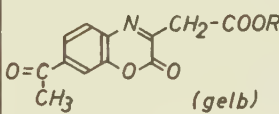
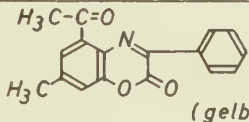
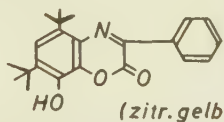
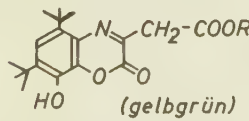
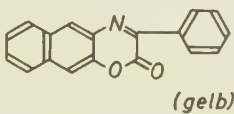
Alle synthetisierten Benz-2-oxo-1,4-oxazine sind kristallin und abgesehen vom farblosen 3-Phenyl-Derivat (Nr.4, Tabelle I) gelb bis gelbbraun, 8-Hydroxy -5,7-di-tertiärbutyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (Nr.23, Tabelle II) gelbgrün farbig.

Auffallend ist, daß alle Kondensationsprodukte von o-Aminophenolen mit Oxalessigester in gleichartigen langen, gelben Nadeln kristallisieren.

In Tabelle II sind alle Benzoxazinone zusammengestellt, die aus substituierten o-Aminophenolen und α -Ketocarbonsäureestern synthetisiert werden.

Tabelle II.

Nr.	<i>o</i> -Amino — phenol	α -Keto — säureester	Benz-2-oxo-1,4-Oxazine 	Reak- tions- temp.*	Aus- beute
8	5-Methyl —	P. G. E.	 (gelb)	105°	82%
9 ⁺	4-Methyl —	A. B. T. E.	 (gelbbraun)	50°	91%
10 ⁺	4-Methyl —	O. E. E.	 (zittr. gelb)	30°	90%
11	4,6-Dimethyl —	O. E. E.	 (gelb)	50°	93%
12	3,5-Dimethyl —	O. E. E.	 (gelb)	70°	87%
13	3-Hydroxy —	O. E. E.	 (zittr. gelb)	Zimmer- temp.	79%
14 ⁺	6-Methoxy —	B. T. E.	 (gelbbraun)	Zimmer- temp.	43%
15 ⁺	6-Methoxy —	O. E. E.	 (hellgelb)	Zimmer- temp.	87%
16 ⁺	6-Methoxy —	A. B. T. E.	 (gelb)	50°	70%

Nr.	o-Amino – phenol	α - Keto – säureester	Benz-2-oxo-1,4-Oxazine	Reak- tions- temp.*	Aus- beute
17	4-Methyl – 6-methoxy–	P. G. E.	 (gelbbraun)	95°	79%
18 ⁺	–carbonsäure-3	O. E. E.	 (gelbbraun)	130°	87%
19 ⁺	3-Acetyl –	O. E. E.	 (gelb)	60°	78%
20	5-Acetyl –	O. E. E.	 (gelb)	40°	77%
21	3-Acetyl – 5-methyl–	P. G. E.	 (gelb)	130°	79%
22	3,5-Di-tertiär- butyl – 6-hydroxy–	P. G. E.	 (zittr. gelb)	145°	88%
23	3,5-Di-tertiär- butyl – 6-hydroxy–	O. E. E.	 (gelbgrün)	100°	79%
24	3-Amino – naphthol-2.	P. G. E.	 (gelb)	140°	91%

* Beginn der Wasser- und Alkoholabspaltung

+ Bereits von E Bickert synthetisiert ⁶⁾

B.T.E. Brenztraubensäureester

P.G.E. Phenylglyoxylsäureester

A.B.T.E. Acetyl-brenztraubensäureester O.E.E. Oxallessigester.

Zusammenfassend kann über die Kondensation von o-Aminophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern folgendes gesagt werden:

1. Die Kondensation von o-Aminophenol mit allen untersuchten α -Ketocarbonsäureestern zum Benzoxazinon-System gelingt glatt und in sehr guten Ausbeuten.

Eine Ausnahme bildet der Brenztraubensäureester, mit dem zu etwa gleichen Teilen das 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin und der 2-Methyl-benzoxazolin-carbonsäure-(2)-äthylester entstehen(s.S.18).

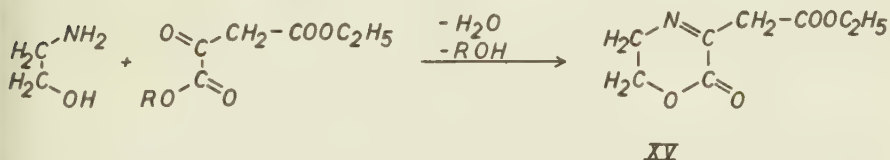
2. Bei allen untersuchten substituierten o-Aminophenolen (Substituenten: Alkyl-, Hydroxyl-, Methoxyl-, Acetyl- und Carboxylgruppen) gelingt die Oxazinonbildung ebenfalls in sehr guten Ausbeuten.
3. Die Synthese der Benzoxazinone stellt eine einfache und eindeutige Methode zu Charakterisierung und Identifizierung von o-Aminophenolen dar.

5. 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine.

Wie bereits in der Einleitung angeführt wurde, konnte E. B i e k e r t⁶⁾ zeigen, daß α -Ketocarbonsäureester auch mit 1,2 - Aminoalkoholen zum 2 - Oxo - 1,4 - O x a z i n - S y s t e m kondensieren.

Der Ablauf dieser Kondensation, die zu den 5,6 - D i - h y d r o - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n e n führt, wird im folgenden durch weitere Beispiele gesichert.

A m i n o ä t h a n o l reagiert in einer stark exothermen Reaktion mit O x a l e s s i g e s t e r zum 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (XV); dabei destillieren spontan Alkohol und Wasser ab. Das Reaktionsgemisch erhitzt sich dabei so stark, daß zur Vermeidung von teilweiser Zersetzung kräftig gerührt und gekühlt werden muß.



Erwartungsgemäß ist der Lactonring der Oxazinone gegenüber Alkalien unbeständig. Ein Überschuß an Aminoäthanol ist daher zu vermeiden. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, den 1,2-Aminoalkohol unter Rühren zu einem geringen Überschuß an Oxalessigester oder dessen benzolischer Lösung zutropfen zu lassen.

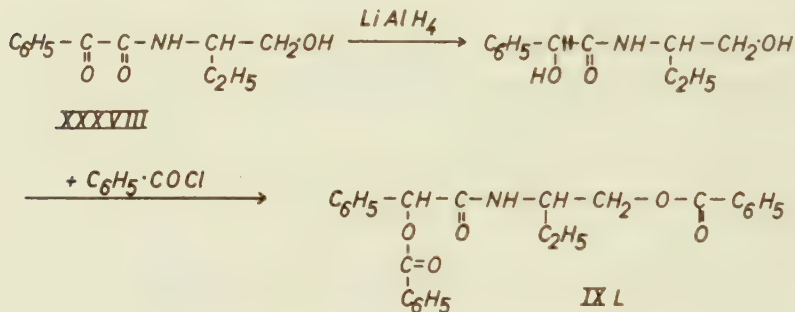
Die Kondensation von 2-Amino- n-butanol-1 mit Phenylglyoxylsäureester.

Nicht so einheitlich verläuft die Umsetzung von 2-Amino- n-butanol-1 mit Phenylglyoxylsäureester.

Diese Kondensation beginnt bei 100°. Dabei entsteht neben 3-Phenyl-5-äthyl-5,6-dihydro-2-oxo-1,4-oxazin (Nr.2, Tab.III) das in

Benzol unlösliche Phenylglyoxylsäureamid des 2-Amino-n-butanols-1 (XXXVIII) in farblosen Kristallen vom Schmp. 179° (Ausbeute 31 %).

Die Struktur des Amids XXXVIII wurde neben Analyse und IR-Spektrum durch Reduktion mit LiAlH_4 und anschließender Benzoylierung zum Di-benzoyl-mandelsäureamid des 2-Amino-n-butanols-1 (IXL) gesichert, dessen IR-Spektrum noch die Amid I- und II-Banden zeigt.



Die Kondensation von 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiol-1,3 (XL) mit Phenylglyoxylsäureester.

Das Kalottenmodell des 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiols (Abb.6, XL) läßt erkennen, daß Amino- und Hydroxyl-gruppen zueinander in der für einen Oxazinon-Ringschluß günstigsten Position stehen.

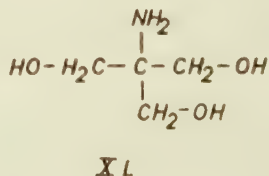


Abbildung 6

Kalottenmodell des 2-Amino-2-hydroxymethyl-propandiols-1,3

Die Kondensation dieses 1,2-Aminoalkohols (XL) mit Phenylglyoxylsäureester zum 3 - P h e n y l - 5,5 - d i - h y d r o - x y m e t h y l - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (Nr.3,Tab.III Tabelle III)verläuft daher erwartungsgemäß mit hoher Ausbeute ($\sim 90\%$).

Daraus geht hervor, daß die 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin - Synthese zum Teil eine Funktion der räumlichen Lage von Amino- und Alkoholgruppe der 1,2-Aminoalkohole zueinander ist.

Kondensation von cis- und trans-2-Amino-
cyclohexanol-(1) mit Phenylglyoxylsäureester.

Wie theoretisch vorauszusagen war, kondensieren sowohl cis- als auch trans-2-Amino-cyclohexanol-(1)¹⁶⁾ mit α -Ketocarbon- säureestern zu isomeren 5,6-Cyclohexano-2-oxo-1,4-oxazinen. Das Kondensationsprodukt von Phenylglyoxylsäureester und cis-2-Amino-cyclohexanol-(1), das 3 - p h e n y l - c i s - c y c - l o h e x a n o - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (Nr.4,Tab.III) zeigt einen Schmp. von 121° , das analog synthetisierte 3 - P h e n y l - t r a n s - c y c l o h e x a n o - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (Nr.5, Tabelle III) einen Schmp. von 130° . Der Mischschmelzpunkt ergibt eine deutliche Depression. Ebenso sind die IR-Spektren verschieden.

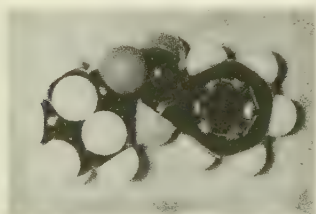


Abbildung 7
Kalottenmodell des
3-Phenyl-cis-5,6-cyclohexano-
2-oxo-1,4-oxazins.

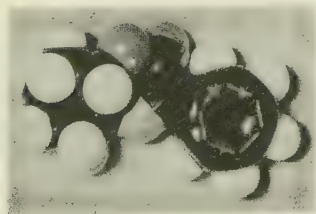


Abbildung 8
Kalottenmodell des
3-Phenyl-trans-5,6-cyclohexano-
2-oxo-1,4-oxazins.

Die Umsetzung dieser cis-trans-isomeren cycloaliphatischen 1,2-Aminoalkohole zeigen eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Oxazinon-Synthese. Mit ihrer Hilfe gelingt es, isomere 1,2-Aminoalkohole zu charakterisieren.

Mit einer später zu besprechenden Aufspaltung des Oxazinon-Systems scheint zudem durch Regeneration der 1,2-Aminoalkohol- und o-Aminophenolkomponenten die Möglichkeit zur Trennung von Isomeren gegeben zu sein (vergl. S.47).

Präparative Darstellung der 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine.

Die Synthesen der 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine erfolgen sehr ähnlich wie die der Benz-oxazine.

Dabei sind jedoch folgende Hinweise zu beachten:

1. Die Kondensation von 1,2-Aminoalkoholen mit α -Ketocarbonsäureestern erfolgt am besten mit einem geringen Überschuß an α -Ketocarbonsäureester.
2. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die 1,2-Aminoalkohole zu den α -Ketocarbonsäureestern oder deren benzolischen Lösung zuzutropfen.

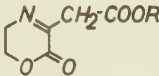
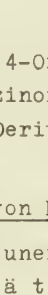
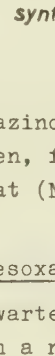
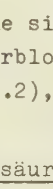
In Tabelle III sind die dargestellten 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine zusammengestellt.

16.) Dargestellt nach:

Schweiz. Pat., E.P. 454 052 (1935), C. 1937, 2260

Tabelle III

5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-Oxazine.

Nr.	α -Ketocarbon säureester	1,2-Amino- alkohol	5,6-Dihydro-2-oxo-1,4- Oxazine	Ausb.
1 ⁺	Oxalessigester	Aminoäthanol		89%
2	Phenylglyoxyl- säureester	2-Amino-n-butanol 1		51%
3	Phenylglyoxyl- säureester	2-Amino-2-hydroxy- methyl-propandiol-1,3		90%
4	Phenylglyoxyl- säureester	cis-Amino- cyclohexanol		72%
5	Phenylglyoxyl- säureester	trans-Amino- cyclohexanol		70%

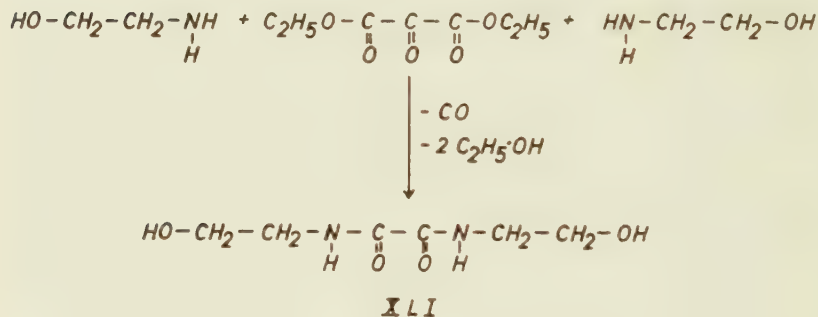
+ Bereits von E Bickert synthetisiert.⁶

Die 1,4-Oxazinone sind alle, im Gegensatz zu den Benz-oxazinonen, farblos und, abgesehen vom 3-Phenyl-5-äthyl-Derivat (Nr.2), kristallin.

Die Verwendung von Mesoxalsäureester.

Ein zunächst unerwartetes Ergebnis lieferte die Umsetzung von Aminoäthanol mit Mesoxalsäureester. Nach der Kondensation in Benzol wurden unlösliche, farblose Kristalle isoliert, deren IR-Spektrum deutlich Amid I- und Amid II-Banden zeigte. Die Analyse entsprach der Summenformel $C_6H_{12}N_2O_4$. Die gleiche Zusammensetzung besitzt das

Di-äthanolamid der Oxalsäure (XLI). Dieses bereits in der Literatur¹⁷⁾ beschriebene Diamid zeigt den gleichen Schmp. wie das obige Umsetzungsprodukt. Danach ist anzunehmen, daß sich während der Kondensation neben 2 Molen Äthanol Kohlenmonoxyd abgespalten hat.



In der Literatur werden Mesoxalsäure und deren Derivate vielfach als instabil beschrieben. Bei Umsetzungen im alkalischen Medium muß man damit rechnen, daß sich Kohlenmonoxyd abspaltet.

17.) L. Knorr, P. Rössler

Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 1279

(1903)

III. Spektrale Eigenschaften des Oxazinonsystems.

1. Infrarotspektren.

Wie bereits berichtet wurde (s. Seite 8), lieferten die Infrarotspektren der Kondensationsprodukte von α -Ketocarbonsäureestern mit o-Aminophenolen bzw. 1,2 - Aminoalkoholen den ersten Beweis für die Struktur der 2-Oxo-1,4-oxazine. In den IR-Spektren aller untersuchten Oxazinone treten in KBr und Chloroform zwischen 5,65-5,85 μ die starken C=O Valenzschwingungen auf, die Lactongruppierungen zugeordnet werden können.

Bei den Kondensationsprodukten mit Oxalelessigester und Acetylbraunsäureester erscheinen neben den Lactonschwingungsbanden um 5,7 μ N-H Valenzschwingungsbanden bei 3,0 μ ; im Spektrum des 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylesters (Nr. 1, Tab. III) z.B. bei 3,05 μ . Eine weitere intensive Bande bei 6,01 μ deutet auf das Vorliegen einer konjugierten Carbonylgruppe, in diesem Falle einer konjugierten Estergruppe, hin (Abb. 9).

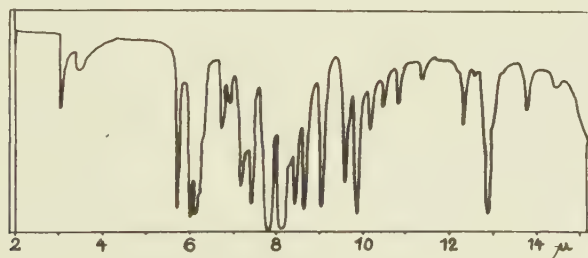


Abbildung 9 IR-Spektrum des 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylesters (in Chloroform gemessen).

Durch D e u t e r i e r u n g mit D_2O läßt sich eindeutig zeigen, daß die Bande bei $3,05 \mu$ einer N-H Valenzschwingung zuzuordnen ist. Im IR-Spektrum der deuterierten Verbindung ist die N-H Valenzschwingungsbande verschwunden, dafür tritt bei $4,05 \mu$ eine neue Bande auf, die für die N - D S c h w i n g u n g charakteristisch ist.

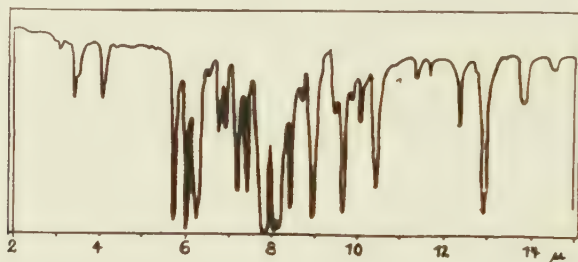
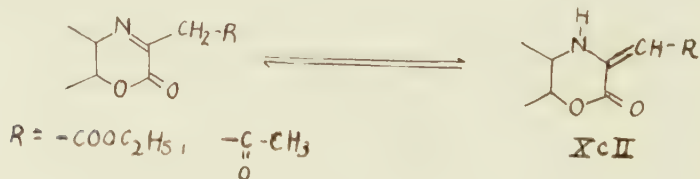


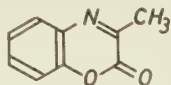
Abbildung 10 IR-Spektrum des N-deuterierten
5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-
essigsäure-(3)-äthylesters
(in Chloroform gemessen).

Demnach sollten die Verbindungen, die die Möglichkeit zur Ausbildung semicyclischer Doppelbindungen haben, in den t a u t o m e r e n M o r p h o l o n - F o r m e n (XLII) vorliegen.



2. UV-Absorptionsspektren.

Das Grundsystem, in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert (XVIII), zeigt in alkoholischer und salzsaurer Lösung ein Maximum bei 287,5 m μ bzw. 292 m μ (Abb.2, Seite 10).



XVIII

Ist das H-Atom an C₃ des Grundtyps durch einen ungesättigten Rest ausgetauscht, so erfährt das UV-Spektrum eine Verschiebung nach Rot. Zudem treten nun im meßbaren Bereich ein oder zwei neue Maxima auf (s. Abb.2, S.10 und Abb.11).

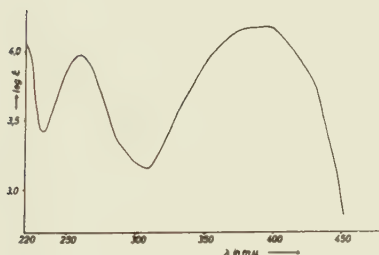


Abbildung 11 UV-Absorptionsspektrum
des 3-Acetyl-benz-2-
oxo-1,4-oxazins.

IV. Zur Chemie des Oxazinon-Ringsystems.

1. Hydrazin-Spaltung.

Darstellung von Hydrazon-hydraziden der

α -Ketocarbonsäuren und Regeneration

der o-Aminophenole.

Wie auf Seite 36 bereits angeführt, bestand der Wunsch aus dem Oxazinon-System durch eine einfache Spaltungsreaktion die Komponenten, d.h. vor allem die o-Aminophenol oder 1,2-Aminoalkohol-Komponente, wieder zu regenerieren.

Damit wäre die Möglichkeit gegeben, die Oxazinon-Bildung nicht nur zu Charakterisierung sondern auch zur Auftrennung von isomeren Aminophenolen und Aminoalkoholen oder deren Isolierung aus Reaktionsgemischen einzusetzen. Es ist z.B. die Reindarstellung von cis-trans-1,2-Aminoalkoholen bisher nur über mehre präparativ recht schwierige Stufen möglich, die zudem mit schlechten Ausbeuten verlaufen.

Eine das Amin zurückliefernde Spaltungsreaktion war über eine Lactonringöffnung mit anschließender Umaminierung denkbar.

Die ersten Versuche wurden daher mit H y d r a z i n durchgeführt. Damit sollte der Lactonring zum H y d r a z i d - A n i l (XLIII) gespalten werden und diese Verbindung mit einem weiteren Mol Hydrazin im Sinne einer Umaminierung reagieren¹⁸⁾.

Da auf diesem Wege der α -Ketocarbonsäureester in Form der H y d r a z o n - h y d r a z i d e der entsprechenden α -Ketocarbonsäure anfallen und sich damit eine bequeme Methode zur Darstellung dieser bisher praktisch unbekannten Stoffklasse ergeben würde, waren diese Versuche von präparativem Interesse.

Das einzige, bisher in der Literatur beschriebene Hydrazon-hydrazid einer α -Ketocarbonsäure ist das der Brenztraubensäure, das bei der Einwirkung von Hydrazin auf Brenztraubensäureester von Th. C u r t i u s¹⁹⁾ isoliert wurde.

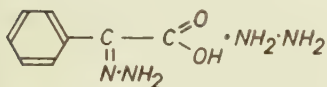
18.) Houben-Weyl

"Methoden der org.Chemie" 1954, 7 I, 458

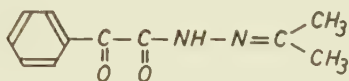
19.) Th.Curtius, H. Lang J.prakt.Chem. (2) 44, 544 (1891)

Allgemein werden diese Hydrason-hydrazide bei der Umsetzung von α -Ketocarbonsäureestern mit Hydrazin nicht erhalten. Nach A. D a r a p s k y ²⁰⁾ entsteht z.B. aus Phenylglyoxylsäure ester und Hydrazin das "Hydrazinium Salz der α -Hydrazo-phenylglyoxylsäure" (XLIV).

Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift zeigte es sich, daß die Verbindung instabil ist; sie wurde daher als Isopropylidenderivat (XLV) isoliert. Analyse und IR-Spektrum sprechen allerdings mehr für das Vorliegen des Isopropylidenderivates des Phenylglyoxylsäurehydrazids (XLV).



XLIV



XLV

Hydrazinspaltung des 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazins.

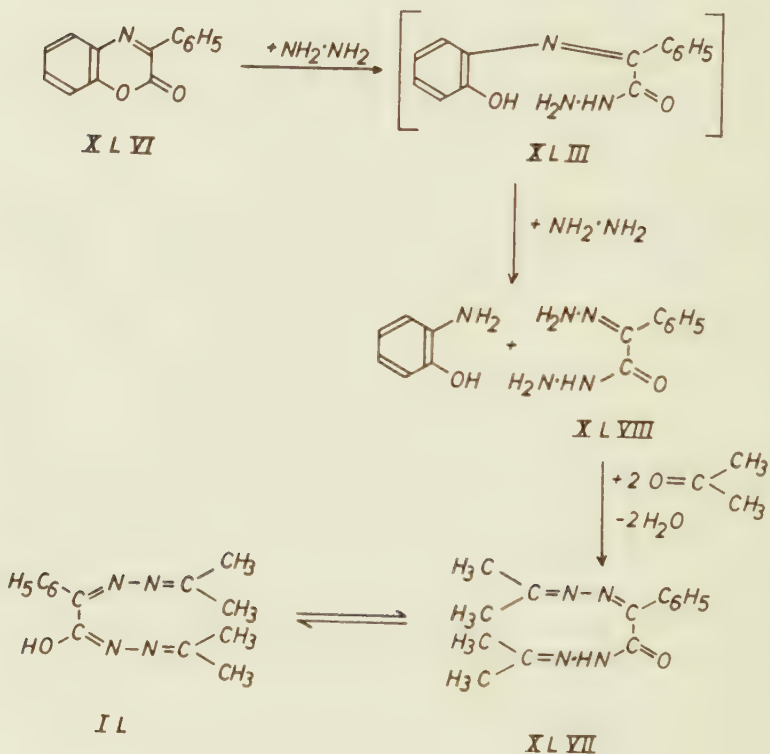
Der erste Versuch einer Hydrazinspaltung des Oxazinon-Sy - stems erfolgte mit dem 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XIVI). Es wurde eine alkoholische Lösung dieser Verbindung mit 2 Mol Hydrazinhydrat am Rückfluß gekocht. Bei der Aufarbeitung konnte der Ansatz durch Aceton in zwei Fraktionen geteilt werden.

Als unlöslich hinterblieb in 86 pro z. A u s b e u t e o - A m i n o p h e n o l, das durch Mischschmelzpunkt, IR- und UV-Spektren charakterisiert werden konnte.

Aus der Aceton-Lösung ließ sich das D i - i s o p r o p y l i d e n - h y d r a z o n - h y d r a z i d der P h e - n y l g l y o x y l s ä u r e (XLVII) mit einer 73,5 pro z. A u s - b e u t e isolieren.

Wird dagegen das 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin in wenig Al - kohol aufgeschlämmt und mit Hydrazin unter kurzzeitigem Erwär - men gespalten, so läßt sich bei Abkühlung auf -10° das kri - stalline, f r e i e Hydrason-hydrazid (XLVIII) in etwa 80 pro z. Ausbeute isolieren.

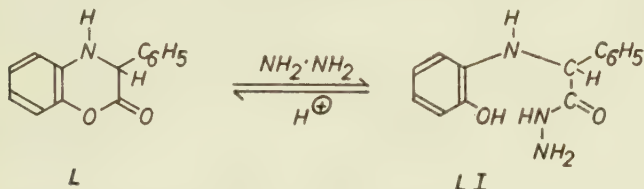
Das freie Hydrazin-hydrazid ist instabil und zersetzt sich allmählich unter Gelbfärbung; es läßt sich aber leicht in das schon oben beschriebene Isopropylidenderivat überführen.



Das IR-Spektrum des Isopropylidenderivates (XLVII) deutet auf das Vorliegen der tautomeren Diazin-Form II. hin.

Spaltung von 3-Phenyl-phenmorpholon.

Spaltet man 3-Phenyl-phenmorpholon L mit Hydrazin, so bildet sich das N-substituierte α -Aminosäurehydrazid II.



Mit Säuren kann daraus unter Hydrazinabspaltung der Lactonring wieder geschlossen werden (LI $\longrightarrow$ L).

Hydrazinspaltung des 3-Benzyl-benz-2-oxo-1,4-oxazins.

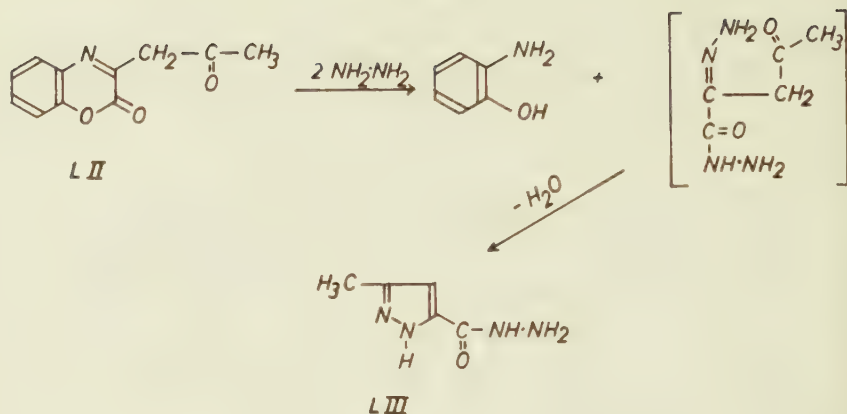
Einen eindeutigen Beweis für den Reaktionsablauf der Hydrazinspaltung der Oxazinone, wie er bereits im letzten Formelbild (s.S.44) skizziert wurde, liefert folgender Versuch:

3 - B e n z y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n wurde in alkoholischer Lösung mit nur e i n e m M o l H y d r a z i n am Rückfluß gekocht. Bei der Aufarbeitung wurden beinahe 50 % des nicht umgesetzten B e n z o x a z i n o n s zurückgewonnen. Daneben ließen sich 42 % o - A m i n o p h e n o l und 40 % farbloses, stabiles H y d r a z o n - h y d r a z i d der P h e n y l b r e n z - t r a u b e n s ä u r e (Nr.2, Tab. IV) isolieren.

Sobald sich der Lactonring geöffnet hat, setzt demnach sofort die Umaminierung zwischen S c h i f f'scher Base und dem Hydrazin ein.

3-Methyl-pyrazolcarbonsäure-(5)-hydrazid.

Wird das 3 - A c e t o n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (L II) analog den obigen Versuchen mit H y d r a z i n gespalten, so bildet sich in 83 % Ausbeute 3-Methyl-pyrazolcarbonsäure-(5)-hydrazid (L III).



Die Verbindung L III wurde bereits von M.J.S. Dewar ²¹⁾ aus der von L. Knorr ²²⁾ früher dargestellten 3-Methylpyrazolcarbonsäure-(5) über deren Ester synthetisiert.

Spaltung mit Phenylhydrazin.

Ebenfalls in alkanolischer Lösung gelang die Spaltung des Oxazinon-Systems mit 2 Mol Phenylhydrazin zum Phenylhydrazon - phenylhydrazid der α -Ketocarbonsäure (Nr.5, Tabelle IV) und o-Aminophenol.

In der Tabelle IV sind die Ergebnisse der Hydrazinspaltung zusammengefaßt.

21.) M.J.S. Dewar

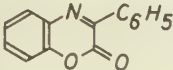
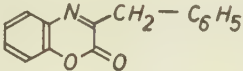
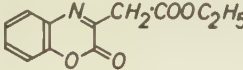
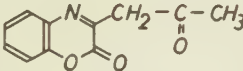
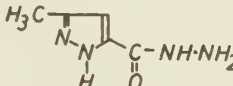
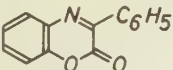
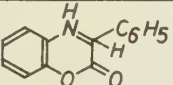
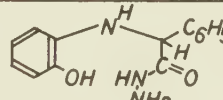
J.chem.Soc. (London) 1945, 115

22.) L. Knorr, J. Macdonald

Liebigs Ann.Chem. 279, 217 (1894)

Tabelle IV.

Hydrazinspaltungen.

Nr.	2-Oxo-1,4-Oxazin Morpholon	bzw.	Mol Hydrazin	Hydrazide	Aus- beute	Ausb. an o-Amin- phenol
1			2	$H_5C_6 - C \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \end{array} - \text{NH} \cdot \text{NH}_2$	79 %	86 %
2			1	$H_5C_6 - CH_2 - C \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \end{array} - \text{NH} \cdot \text{NH}_2$	42 %	42 %
			2		85 %	86 %
3			3	$H_2N \cdot HN - C \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \end{array} - C \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \end{array} - CH_2 - C \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{NH}_2 \end{array} - \text{NH} \cdot \text{NH}_2$	95 %	90 %
4			2		83 %	78 %
5		Phenyl hydrazin	2	$H_5C_6 - NH \cdot N = C \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot C_6H_5 \end{array}$	85 %	75 %
6			1		82 %	✓

Aus diesen Versuchen ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Die Isolierung und Reinigung von o-Aminophenolen und 1,2-Aminoalkoholen kann über ihre Oxazinone durchgeführt werden.
2. Die interessante Stoffklasse der Hydrazonhydrazide der α -Ketocarbonsäuren ist damit leicht zugänglich.

2. Katalytische Hydrierung der Oxazinone zu Morpholonen.

Wie bereits bei der Strukturaufklärung der Oxazinone (s.S. 12) berichtet wurde, führt die katalytische Hydrierung von Oxazinonen in quantitativer Ausbeute zu den entsprechenden Morpholonen.

Präparative Darstellung der Morpholone.

Nach der Hydrierung der Oxazine lassen sich in quantitativer Ausbeute aus einem Petroläther-Benzolgemisch die entsprechenden farblosen Morpholone isolieren.

Diese Verbindungen sind an der Luft oxydationsempfindlich (Braunfärbung).

Hydrierung des 3-(o-Nitro-) phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin.

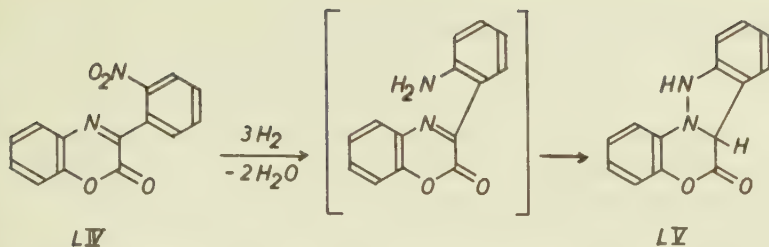
Zu wesentlich anderen Versuchsergebnissen dagegen gelangt man, wenn 3 - (o - Nitro -) p h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (L I V) katalytisch hydriert wird. Sowohl nach Hydrierung in der Schüttelente als auch im Autoklaven isoliert man nach Aufnahme von 3 Mol H_2 das gleiche sehr oxydationsempfindliche, farblose Hydrierungsprodukt.

Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt bei 3μ eine N-H Valenzschwingungsbande; die Banden der Nitrogruppe fehlen.

Die UV-Absorptionsspektren in alkoholischer und salzsaurer Lösung sind identisch, d.h. das hydrierte 3-(o-Nitro-)phenyl-benzoxazinon (IV) besitzt keinen basischen Stickstoff.

Diese Ergebnisse erlauben folgende Deutung:

Wie die vorhergehenden Versuche zeigen, gelingt bei nur geringem Wasserstoff-Überdruck die Reduktion der C=N Doppelbindung nicht. Da das 3-(o-nitro-)phenyl-2-oxo-1,4-oxazin aber 3 Mol Wasserstoff aufnimmt und eine weitere Reduktion nicht gelingt, muß sich die gebildete Aminogruppe an die Doppelbindung zum "Lacton der 2-(o-Hydroxy-)phenyl-indazolincarbonsäure - (3) (LV) addiert haben.



Mit diesem Ergebnis stimmen Molekulargewichtsbestimmung und Analyse überein.

Die Oxydationsempfindlichkeit und die schwache Acidität der Verbindung entsprechen den Literaturangaben über N-alkylierte Pyrazoline²³⁾.

In der Tabelle Nr. V sind die durch Hydrierung der Oxazinone dargestellten Morpholone aufgeführt.

Tabelle V
Morpholone.

Nr.	Oxazinone	Morpholone	Ausb.
1	3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-Oxazin		quant.
2	3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-Oxazin		quant.
3	3-Phenyl-(2,3)-naphtho-2-oxo-1,4-Oxazin		quant.
4	3-Benzyl-benz-2-oxo-1,4-Oxazin		quant.
5	3-(o-Nitro)phenyl-benz-2-oxo-1,4-Oxazin		72 %

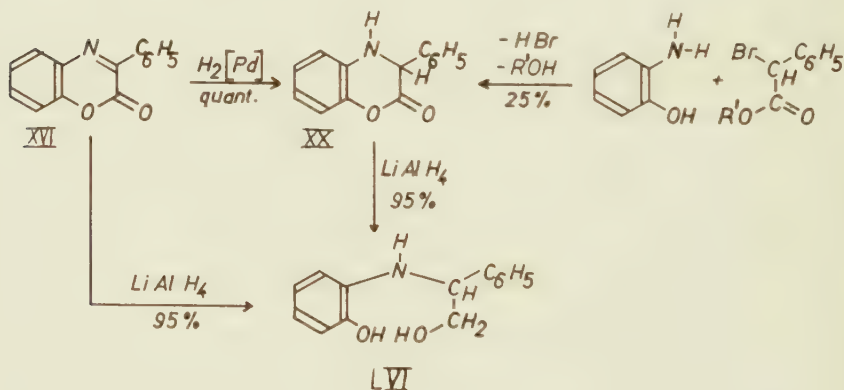
3. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid.

Reduziert man das 3-Phenyl-phenmorpholon (XX) in absolutem siedendem Ather mit LiAlH_4 , so läßt sich der entsprechende 1,2-Aminoalkohol, der N-(o-Hydroxy-)phenyl-2-phenyl-aminoäthanol (LVI) in fast quantitativer Ausbeute isolieren.

Diese Aminoalkohole können aber auch direkt aus den Oxazonen durch Reduktion mit LiAlH_4 in ebenfalls quantitativer Ausbeute dargestellt werden.

Allerdings ist anzunehmen, daß dabei zunächst der Lactonring reduktiv geöffnet und die nun vorliegende Schiff'sche Base nach bekannter Reaktion mit LiAlH_4 zum sekundären Amin reduziert wird.

Die Versuche mit 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVI) sind im folgenden Formbild zusammengefaßt.



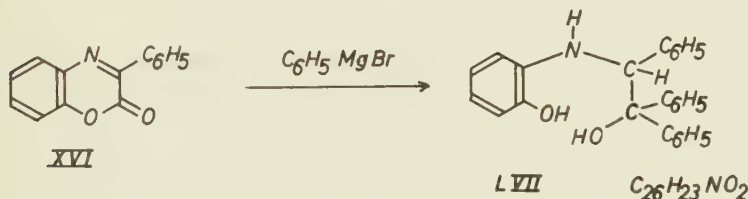
4. Reduktion mit Phenylmagnesiumbromid.

Die Reduktion mit Grignard-Verbindungen wurde nur am 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVI) untersucht.

Die Umsetzung erfolgte mit 3 Mol Phenylmagnesiumbromid zunächst in siedendem Äther, später in siedendem Benzol.

Die Analyse des in einer Ausbeute von 32 % anfallenden Reaktionsproduktes führt zur Bruttoformel $C_{26}H_{23}NO_2$. IR- und UV-Spektren machen -NH- und -OH Gruppen wahrscheinlich; im IR-Spektrum fehlt die charakteristische Lacton-Bande der Oxazinone (s.S. 39)

Zur Deutung dieser Befunde wird angenommen, daß während der reduktiven Lactonringöffnung auch die C=N Doppelbindung durch die Grignardverbindung reduziert wird; dafür gibt es Beispiele in der Literatur²⁴⁾.



Danach käme der Substanz $C_{26}H_{23}NO_2$ die Formel LVII zu. Doch bedarf diese Auffassung noch weiterer Sicherung.

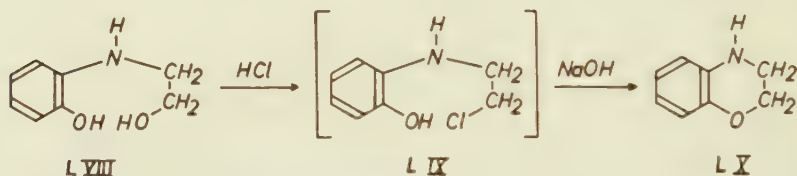
24.) M. R. Tiollais

Bull. Soc. chim. France 14, 959
(1947)

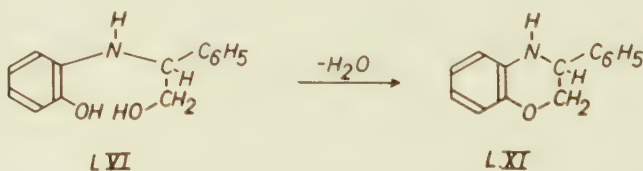
5. Versuche zur Phenmorpholin-Synthese.

Da bisher in der Literatur keine an C_3 substituierten Phenmorpholine beschrieben sind, wurde versucht, diese durch intramolekulare Wasserabspaltung aus den durch Reduktion mit $LiAlH_4$ gebildeten N-substituierten 1,2-Aminoalkoholen (s.S.50) zu synthetisieren.

Hierzu bot sich die Methode zur Bildung des unsubstituierten Phenmorpholins nach L. Knorr²⁵⁾ und J. v. Braun²⁶⁾ an. Die Verfasser gewannen diese Verbindung aus N-Hydroxy-äthyl-o-aminophenol (L VIII) durch mehrstündiges Erhitzen mit konz. Salzsäure im Bombenrohr auf 150° - 180° unter Wasserabspaltung. Als Zwischenstufe wird N-Chloräthyl-o-aminophenol (LIX) angenommen, das mit Alkali zum Sechsring LX schließt.



Dazu analog wurde versucht, den 2-Phenyl-2-(o-hydroxy)anilino-äthylalkohol (LVI) in das 3-Phenyl-phenmorpholin (LXI) zu überführen.



In mehreren Versuchen wurde das N-substituierte o-Aminophenol LVI während 3 - 6 Stunden in der fünffachen Menge konz. Salzsäure auf 130° - 160° erhitzt.

25.) L. Knorr

Ber.dtsch.chem.Ges. 22, 2096 (1889)

26.) J.v.Braun, J.Seemann

Ber.dtsch.chem.Ges. 55, 3821 (1922)

Die Aufarbeitung, die analog zu den Arbeiten von J.v. Braun²⁶⁾ erfolgte, ergab nach Chromatographie über Al_2O_3 und anschließender Hochvakuumdestillation ein hellgelbes Öl, das an der Luft unbeständig war.

Das IR-Spektrum deutet zwar auf das 3 - P h e n y l - p h e n m o r p h o l i n (L XI) hin, die wiederholt ermittelten Analysenwerte lagen jedoch außerhalb der Fehlergrenze der für L XI berechneten Werte, was möglicherweise durch die große Oxydationsempfindlichkeit des Phenmorpholins bedingt ist.

Als zweites Reaktionsprodukt wurde durch Wasserdampfdestillation eine farblose Verbindung $\text{C}_{16}\text{H}_{12}$ vom Schmp. 100° isoliert, deren Entstehung durch eine thermische Spaltung des Moleküls zu deuten ist.

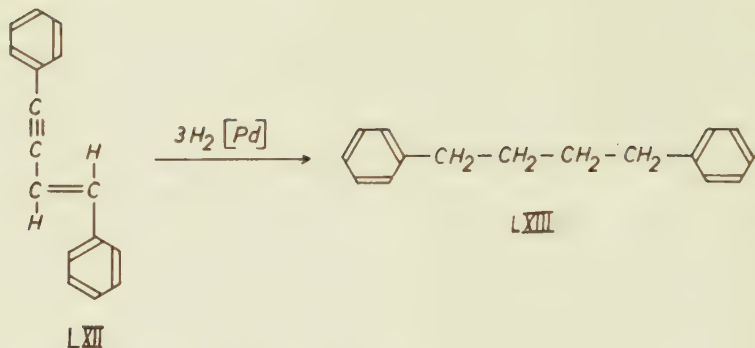
Dieser Kohlenwasserstoff zeigt ein ausgeprägtes UV - A b - s o r p t i o n s s p e k t r u m (λ_{max_1} 250 m μ , $\log \epsilon$ 4,73; λ_{max_2} 286 m μ , $\log \epsilon$ 4,08); die hohe Extinktion weist auf eine starke Konjugation hin.

Im IR-Spektrum der Verbindung tritt bei 4,35 μ eine schwache aber deutliche Bande auf. An dieser Stelle liegen die Valenzschwingungen von $-\text{C} \equiv \text{C}-$ Bindungen. Die Banden bei 13,2 μ und 14,54 μ können als γ -Schwingungen von monsubstituierten Phenylresten gedeutet werden.

Unter der Bruttoformel $\text{C}_{16}\text{H}_{12}$ findet sich in der Literatur das trans-1,4-Diphenylbutenin²⁷⁾ vom Schmp. 97° , dessen Konstitution mit dem spektralen Verhalten des isolierten Kohlenwasserstoffs in Einklang steht. In der Tat konnte er durch katalytische Hydrierung in 1,4-Diphenylbutan (L XIII) (Schmp. 52°) überführt werden.

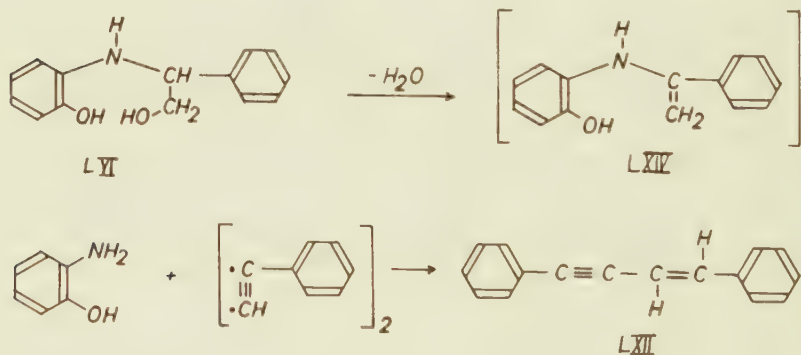
27) F. Straus

Liebigs Ann. Chem. 342, 225 (1906)



Damit ist gesichert, daß in dem Reaktionsprodukt $C_{16}H_{12}$ vom Schmp. 100° das trans-1,4-Diphenylbutenin (LXII) vorliegt; seine Bildung ist folgendermaßen zu erklären:

Unter der Einwirkung von konz. Säure spaltet sich aus dem Aminoalkohol LVI Wasser ab zum Amino-styrol-Derivat LXIV, dieses muß sich bei 150° in o-Aminophenol und ein Phenylacetylen-Bruchstück spalten, das sofort zu trans-1,4-Diphenylbutenin (LXII) dimerisiert.



Erwartungsgemäß konnte o - A m i n o p h e n o l aus dem öligen Rückstand isoliert werden.

Damit ist bewiesen, daß bei etwa 150° in konz. Salzsäure 2 - P h e n y l - 2 - (o - h y d r o x y -) a n i l i n o - ä t h y l a l k o h o l (L VI) teilweise thermisch zersetzt wird. Als Spaltprodukte wurden o - A m i n o p h e n o l und t r a n s - 1,4 - D i p h e n y l b u t e n i n (L XII) nachgewiesen.

Um zu besseren Ausbeuten an 3-Phenyl-phenmorpholin zu gelangen, wurden zwei weitere Wege zur intramolekularen Wasserabspaltung versucht:

1. Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid in Pyridin.
2. Ringschlußversuch in gesättigter alkoholischer Bromwasserstoffsäure bei Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid.

Beide Versuchsreihen führten jedoch nicht zum Erfolg.

V. Benzthiazolincarbonsäure-(2)-ester.

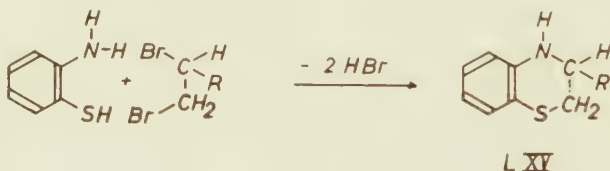
1. Die kondensation von o-Aminothiophenol mit α -Keto-carbonsäureestern zu Benzthiazolincarbonsäure-(2)-estern.

Wie im zweiten Teil dieser Arbeit an zahlreichen Beispielen gezeigt wird, kondensieren in allen Fällen o-Aminophenole mit α -Ketocarbonsäureestern in sehr guten Ausbeuten zu Benzoxazinonen. Eine Ausnahme bilden lediglich die Umsetzungen mit Brenztraubensäureester, die zum Teil auch zum Oxzolidin-System führen.

Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse war anzunehmen, daß auch o-Aminothiophenole unter Wasser- und Alkoholabspaltung zu Benz-2-oxo-1,4-thiazinen kondensieren.

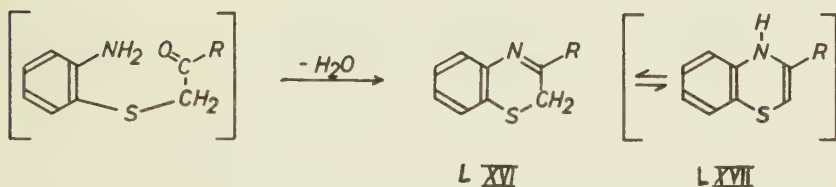
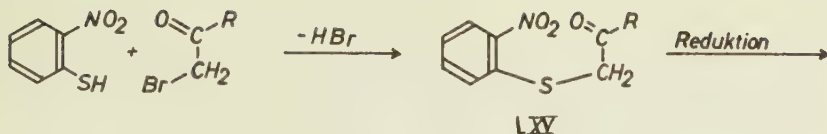
Verbindungen des Benz-1,4-thiazin-Systems sind bereits in der Literatur beschrieben.

So bilden sich aus 1,2-Dibromäthanen und o-Aminothiophenol sehr glatt die entsprechenden 1,4-Thiazine (LXV)²⁸⁾.



Diese Benzthiazine sind bei niedrigen Temperaturen stabil.

Andere Autoren beschreiben Synthesen von 3-substituierten Benz-1,4,2-thiazinen. Dazu wurden zunächst o-Nitrothiophenol mit α -Bromketonen unter Bromwasserstoffabspaltung zu Thioathern (LXV) kondensiert. Anschließend erfolgt eine Reduktion der Nitrogruppe, wobei sich gleichzeitig intramolekular zwischen Anilino- und Carbonylgruppe Wasser zum Benzthiazin LXVI abspaltet.



O. Unger²⁹⁾ beschreibt das auf diesem Wege dargestellte 3-Phenyl-benz-1,4,2-thiazin als äußerst instabil. (Die Analyse wird nicht wiedergegeben.)

Th. Zincke und J. Baeumer³⁰⁾, die ebenfalls 3-Derivate dieses Ringsystems (LXVI) analog synthetisierten, berichten von wenig stabilen Verbindungen.

In beiden Arbeiten wird die mögliche tautomere Form LXVII nicht diskutiert.

o-Aminothiophenol wurde mit Brenztraubensäureester, Phenylglyoxylsäureester und Oxalessigester (s. Tab. VI) im Stickstoffstrom ohne Lösungsmittel oder in Benzol bzw. Toluol bei Temperaturen zwischen 60°-135° umgesetzt.

Bei der Aufarbeitung der Kondensation mit Brenztraubensäureester wurde ein gelbes Öl isoliert, mit Oxalessigester und Phenylglyoxylsäureester fielen hellgelbe kristalline Verbindungen an. Die Ausbeuten betrugen um 80 %.

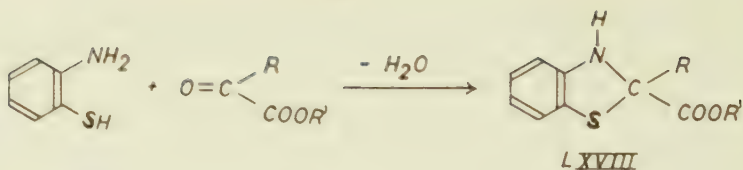
Alle drei Verbindungen sind an der Luft oxydationsempfindlich (Dunkelgelbfärbung).

Die Analysen der Reaktionsprodukte sowie ihre IR- und UV-Spektren zeigen, daß sich kein 1,4-Thiazin-System, sondern Benzthiazoline (LXVIII) gebildet haben.

29.) O. Unger

Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 609 (1937)

30.) Th. Zincke, J. Baeumer, Liebigs Ann. Chem. 416, 86 (1918)



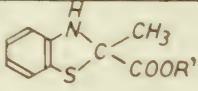
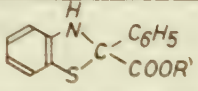
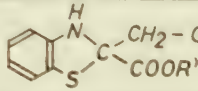
$\text{R} = \text{-Alkyl}; \text{-C}_6\text{H}_5 \quad \text{oder} \quad \text{-CH}_2\text{-COOR}''$

Die thermische Unbeständigkeit oberhalb 150° und die leichte Oxydationsempfindlichkeit dieser Verbindungen stimmen mit den in der Literatur¹¹⁾ beschriebenen Eigenschaften der Benzthiazoline überein.

In der folgenden Tabelle sind die durchgeführten Kondensationen zusammengefaßt.

Tabelle VII.

Benzthiazolin-carbonsäureester - (2)

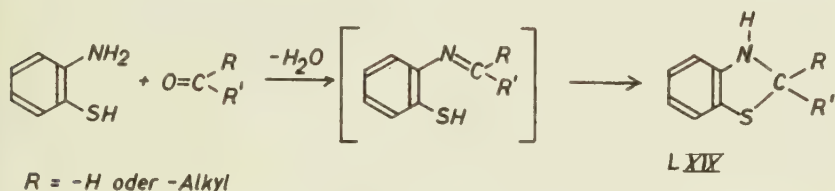
Nr.	o-Aminothiophenol	α -Ketocarbonsäureester	Benzthiazoline	Ausb.
1	o-Aminothiophenol	Brenztraubensäureester		77 %
2	o-Aminothiophenol	Phenylglyoxylsäureester		84 %
3	o-Aminothiophenol	Oxalessigester		79 %

Die Kondensation von o-Aminothiophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern bietet danach eine bequeme Möglichkeit, substituierte Benzthiazolin-carbonsäuren - (2) in guten Ausbeuten darzustellen.

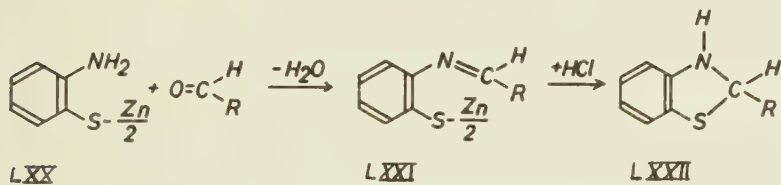
11.) M.T. Rebert, B. Naiman J.Amer.chem.soc. 57, 1529 (1935)

2. Versuch einer theoretischen Deutung der Benzthiazolincarbonsäure-(2)-ester-Synthese.

Kondensationen von Aldehyden und Ketonen mit o-Aminothiophenol zu Benzthiazolinen (I XIX) sind bereits von A. Hofmann³²⁾ beschrieben worden.



Durch die Arbeiten von M. T. Bogert und B. Naiman³¹⁾ ist bewiesen, daß diese Kondensation über die Stufe einer Schiff'schen Base verläuft; denn den Verfassern gelang es, nach der Umsetzung des Zinksalzes von o-Aminothiophenol (I XX) mit Aldehyden die Zinkthiophenolate (I XXI) zu isolieren und diese in die Benzthiazoline (I XXII) zu überführen.



Danach dürfte bei der Kondensation von o-Aminothiophenol mit α -Ketocarbonsäureestern als erste Reaktions-Stufe ebenfalls eine Anilbildung (I XXIII) anzunehmen sein.

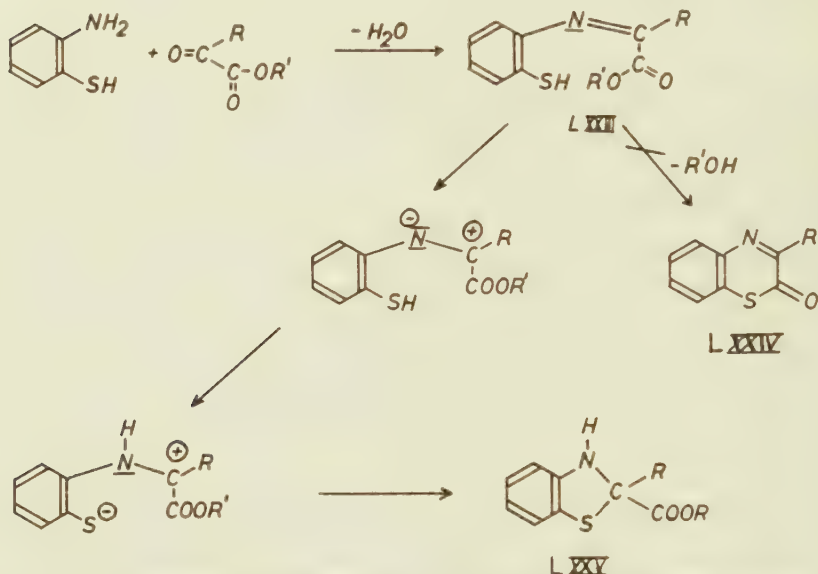
Nun bestehen theoretisch zwei Möglichkeiten zum Ringschluß (Schema I):

1. Entweder spaltet sich Alkohol zum Benz-2-oxo-1,4-thiazin-Sechsring (I XXIV) ab
oder
2. das Proton der -SH Gruppe wandert an den nucleophilen Stickstoff und leitet damit die Benzthiazolin-Fünfring Bildung (I XXV) ein.

32.) A. Hofmann

Die experimentellen Ergebnisse zeigen eindeutig, daß sich ausschließlich der Fünfring bildet, die Reaktion also nur nach der zweiten Alternative abläuft.

Schema I.

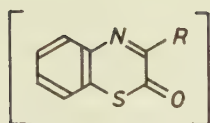


Die Beantwortung der Frage, warum α Ketocarbonsäureester mit o-Aminophenolen unter Bildung eines Sechsrings (Benzoxazinon), mit o-Aminothiophenolen hingegen unter Bildung eines Fünfringes (Benzthiacolin) kondensieren, ist wahrscheinlich in den verschiedenen Größen der Wirkungsradien von Sauerstoff und Schwefel zu suchen.

Vergleicht man die nach L. Pauling³³⁾ berechneten Wirkungsradien von Sauerstoff ($\sim 1,4 \text{ \AA}$) und Schwefel ($1,55 - 1,85 \text{ \AA}$), so findet man beim Schwefel um 10-35 % größere r_0 - Werte als beim Sauerstoff.

Da die Atomkalotten von Stuart und Briegleb diesem Unterschied weitgehend Rechnung tragen, erschien es sinnvoll, die genannten Schwefel-Sechs- (LXXVI) und Fünfring- (LXXV) Heterocyclen im Molekülmodell nachzubilden und mit den entsprechenden O-Ringmodellen zu vergleichen.

^{33.)} L. Pauling Fortschr.Chem.organ.Naturst. 3, 210 (1939)



~~LXXI~~

Abbildung 12 zeigt das Modell des 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazins (XVIII S.18). Die Nachbildungen der Benz-1,4,2-thiazine (L XVI) und des hypothetischen Benz-2-oxo-1,4-thiazin-Systems (L XXVI) mißlingen wegen des größeren r_{O} - Wertes des Schwefels. In Abbildung 12 ist versucht, diesen Befund dadurch zu veranschaulichen, daß eine Schwefel-Atomkalotte (S-Sulfhydrid) über die des Ringsauerstoffs projiziert wurde.



Abbildung 12 Molekülmodell des 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazins
(über den Ringsauerstoff S- (Sulfhydrid) eingezeichnet).

Abbildung 13 zeigt das Benz-1,4-thiazin-Molekülmodell, das leicht nachgebildet werden kann, da infolge der freien Drehbarkeit um die Schwefel- und Stickstoffatome die Kohlenstoffatome 2 und 3 außerhalb der Benzolkernebene liegen können.

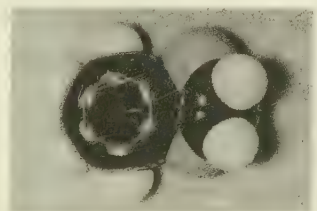


Abbildung 13: Molekülmodell des Benz-1,4-thiazins.

Im Benz-2-oxo-1,4-thiazin-System (L XXVI) liegen dagegen infolge der Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung beide Ringe in einer Ebene, wodurch die Fähigkeit, statt des Sauerstoffs den größeren Schwefel in den Ring einzubauen, verloren geht.

Abbildung 14 zeigt, daß das Fünfringsystem des Benzthiazolins spannungsfrei nachgebaut werden kann.

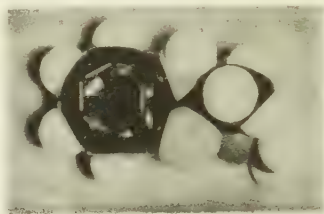


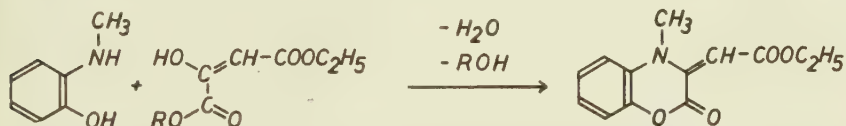
Abbildung 14 Molekülmodell des 2-Methyl-benz-thiazolincarbonsäure-(2)-äthylesters.

Diese räumlichen Betrachtungen machen somit den auf S.60 wiedergegebenen Reaktionsablauf verständlich.

VI. Die Kondensation von N-Methyl-o-aminophenol

mit Oxalessigester.

In allen Kondensationsprodukten von o-Aminophenolen mit Oxalessigester treten in den Infrarotspektren N-H-Valenzschwingungsbanden auf (s.S. 39). Dieser Befund veranlaßte bereits E. Bieker⁶⁾ zu der Annahme, daß diese Oxazinone in der tautomeren Morpholonstruktur (XLII, S. 40) vorliegen. Danach schien es möglich, daß der Oxazinon-Ringschluß auch mit N-Methyl-o-aminophenol gelingt.



Es gelang jedoch nicht, N-Methyl-o-aminophenol³⁴⁾ mit Oxalessigester ohne Lösungsmittel oder in alkoholischer Lösung zu kondensieren.

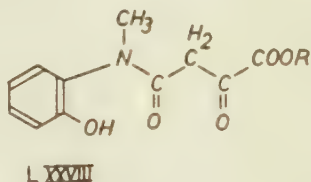
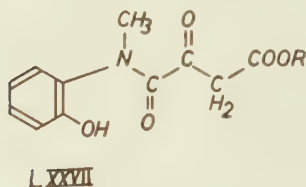
Da die Anlagerungen von sekundären Aminen an Carbonylverbindungen unter Säurekatalyse besonders glatt verlaufen, wurde N-Methyl-o-aminophenol mit Oxalessigester in siedendem Eisessig zur Reaktion gebracht.

Aus dem Ansatz wurden hellgelbe Kristalle vom Schmp. 103° isoliert. Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigte keine Lacton C=O Valenzschwingung, wie es bei dem erwarteten N-Methyl-

34.) Zur Darstellung des N-Methyl-o-aminophenols wurde nach G. Gaylord und D.J. Kay (J.Amer.Soc. 78, 2167 (1956)) Benz-oxazolone in Äther mit LiAlH₄ reduziert. Während die Verfasser anschließend sofort benzoylierten, wurde jetzt nach Ansäuern und anschließendem Abstumpfen mit Natriumbicarbonat die wässrige Lösung mit Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers und Benzols wurde reines farbloses N-Methyl-o-aminophenol isoliert. Schmp. 98°-99°. Ausbeute 72 % d. Th.

- phenmorpholon (LXXXIII) zu fordern gewesen wäre.-Es ließ sich auf Grund folgender Überlegungen und Experimente zeigen, daß dem Reaktionsprodukt die Struktur LXXVII zukommt:

Verläuft die Benzoxazinon-Bildung stets über eine Anil - Stufe, dann sollte bei dieser Kondensation eine Sechsringbildung entfallen. In diesem Falle wären die Amide LXXVII oder LXXVIII zu erwarten.



Bei einer Aminoacetal-Bildung als erster Stufe (LXXIX) erschienen folgende Reaktionsendprodukte möglich:

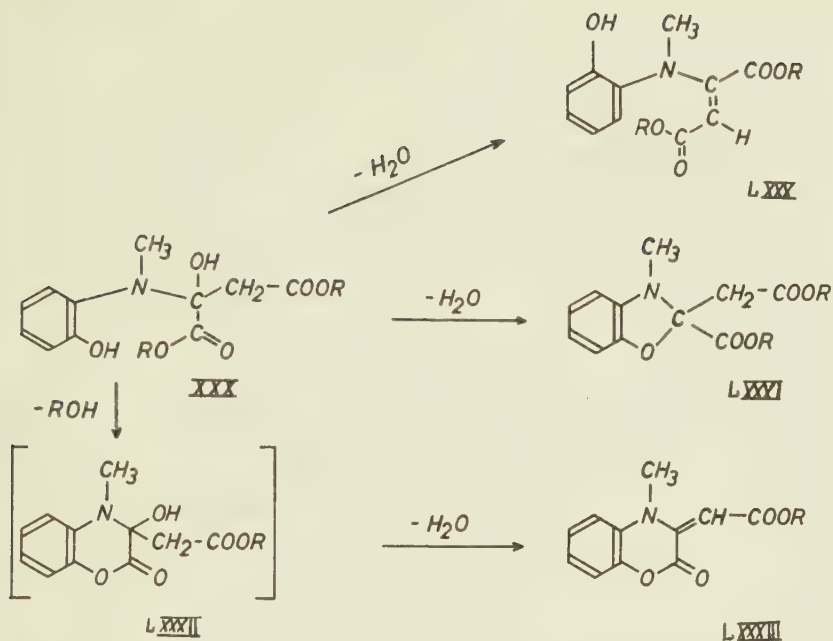
1. Wird aus dem Aminoacetal LXXIX Wasser im Sinne einer C o n r a d - L i m p a c h 'schen Synthese abgespalten, so sollte sich die Verbindung LXXX bilden³⁵⁾.
2. Bei Wasserabspaltung zwischen Aminoacetal-hydroxyl- und phenolischer Hydroxylgruppe sollte N-Methyl-Benzoxazolin LXXXI entstehen.
3. Alkoholabspaltung wurde über die Zwischen-Verbindung LXXXII zum Benzoxazinon LXXXIII führen.

35.) E.A. Steck, L.L. Hallock,
A.J. Holland

J.Amer.Soc. 68, 132, 1241 (1946)

36.) E.Puxeddu, G. Sana

Gazz.chim.ital. 61, 158 (1931)



Analyse und IR-Spektrum der nach der Kondensation isolierten hellgelben Kristalle vom Schmp. 103° schließen die Verbindungen LXXX, LXXXI und LXXXIII aus.

Den endgültigen Strukturbeweis für die Verbindung vom Schmp. 103° erbrachte deren thermische Zersetzung, die in einer Ausbeute von 61 % zum N-Methyl-2,3-dioxo-benz-1,4-oxazin (LXXXIV) führte.

Dasselbe Lactam konnte analog dem 2,3-Dioxo-benz-1,4-oxazin³⁶⁾ aus N-Methyl-o-aminophenol und Oxalylchlorid synthetisiert werden; es erwies sich als in allen Eigenschaften mit dem thermischen Zersetzungsprodukt vom Schmp. 176° identisch.

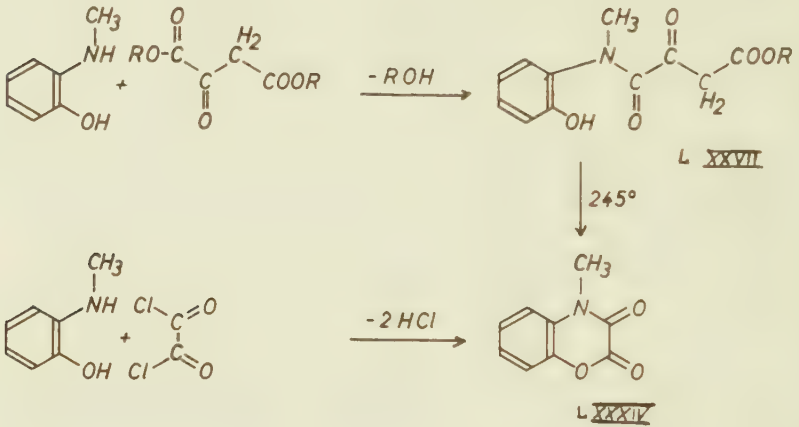
Damit ist bewiesen, daß N-Methyl-o-aminophenol und Oxalyl-ester zum Amid LXXVIII kondensieren. Die übrigen theoretisch denkbaren Verbindungen (LXXVIII - LXXXIII) können nicht durch Ester-pyrolyse³⁷⁾ in das Dioxo-benzoxazin LXXXIV übergehen.

37) M.F. Carrol

J.chem.Soc.(London) 1941, 507

38) R.C.Elderfield, V.B.Meyer J.Amer.Soc. 76, 1883 (1954)

Diese Ergebnisse sind im folgenden Formelbild zusammengefaßt.



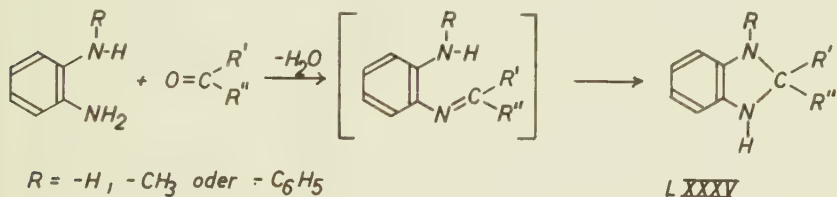
VII. Theoretische Betrachtungen zur Oxazinon-Synthese.

Obwohl es nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, eine theoretische Deutung des neuen Kondensationsprinzips zu geben, scheint es doch auf Grund der umfangreichen experimentellen Ergebnisse möglich, den Versuch einer solchen zu unternehmen.

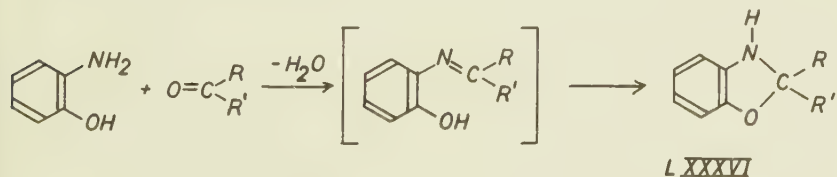
Hinweise auf einen vielleicht ähnlichen Reaktionsablauf liefern die Arbeiten von R. C. Elderfield³⁸⁾, F. J. Kreysa³⁹⁾ sowie T. Bogert und B. Naiman³¹⁾.

Elderfield und Mitarbeiter kondensierten o-Phenylendiamin und N-Methyl-bezw. N-Phenyl-phenylendiamine mit aliphatischen Ketonen zu Benzimidazolin, die sich anschließend durch Pyrolyse in Benzimidazole überführen ließen.

Der Reaktionsverlauf zu den Benzimidazolin-
nen (LXXXV) wird wie folgt formuliert:



Kreysa und Mitarbeiter postulieren eine analoge Bildung von Benzoxazolin (LXXXVI) aus o-Aminophenolen und Ketonen.



Wie schon erwähnt (s.S. 59), konnten Bogert und Naiman ebenfalls bei der Synthese der Benzthiazoline aus Carbonylverbindungen und o-Aminothiaphenol eine Schiff'sche Base als Zwischenstufe beweisen.

Obwohl die eben genannten Arbeiten ausschließlich Fünfring-Synthesen beschreiben, darf man wohl bei den Kondensationen von o-Aminophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern analog dazu als Primärreaktion eine Anil-Bildung annehmen.

Mit dieser Annahme wäre zu erklären, daß N-Methyl-o-amino-phenol mit Oxalessigester kein Benzoxazinon mit semicyclischer Doppel-Bindung (LXXXIII) bildet, sondern ein Hydroxyamid (s.S.66).

Weiterhin wären damit die erhöhten Kondensationstemperaturen bei den Umsetzungen von 3-Amino-4,6-di-tertiarbutyl-brenzkatechin mit Phenylglyoxylsäureester und Oxalessigester zu deuten (s.S. 25).

Auf Grund dieser Überlegungen wird das Reaktionsschema II (s.S. 69) für den Oxazinon-Ringschluß vorgeschlagen.

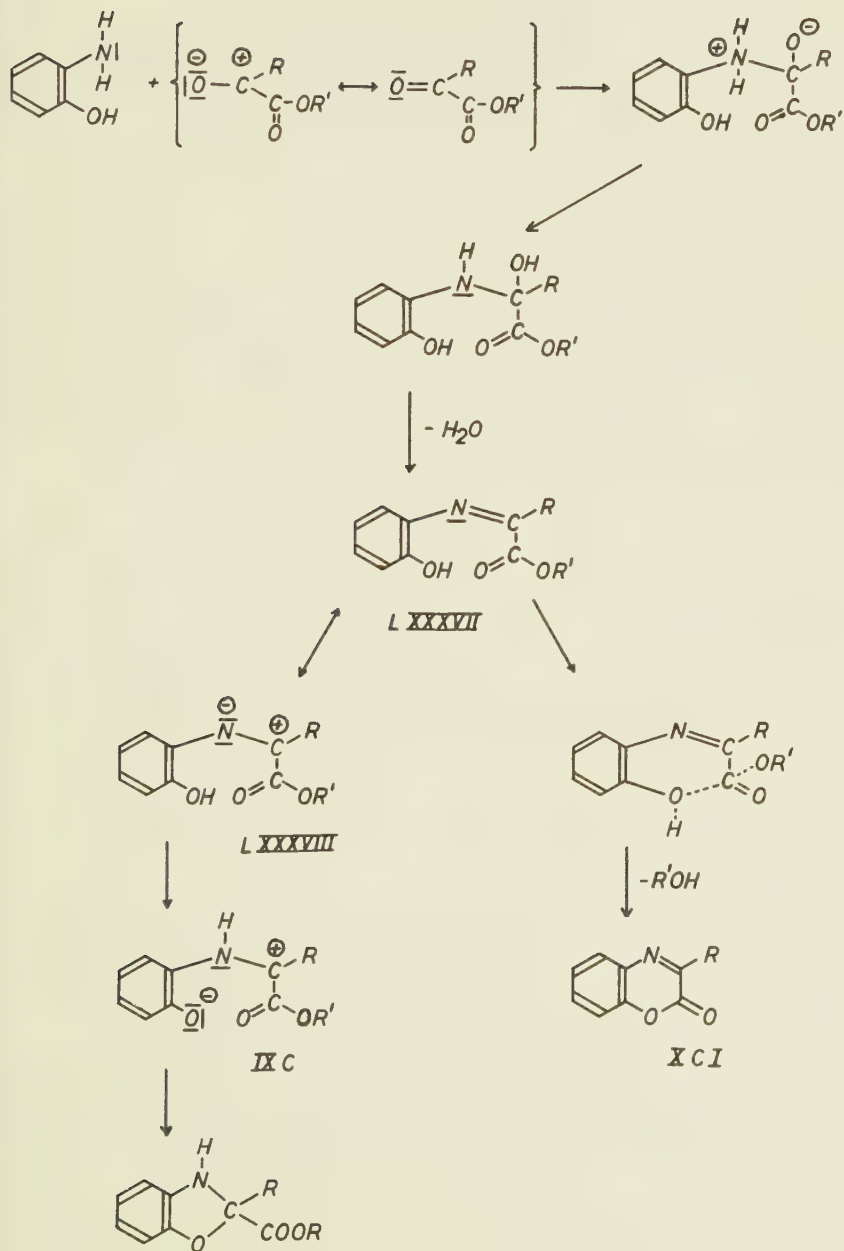
Dieses Schema II erlaubt auch eine Deutung für die gleichzeitige Bildung von Fünf- und Sechsring bei der Kondensation von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureester (s.S. 18).

Zunächst bildet sich in erster Stufe bei der Kondensation von α -Ketocarbonsäureester und o-Aminophenol eine Schiff'sche Base (LXXXVII).

Bedeutet R eine Alkylgruppe, so wird deren Einfluß auf die Einstellung der Kohlenstoff-Stickstoff Doppelbindung zu den beiden möglichen Grenzformen LXXXVII und LXXXVIII nur gering sein. Da der Stickstoff bei der Grenzform LXXXVIII als ausgeprägt nucleophil bezeichnet werden kann und befähigt ist, Protonen zu addieren, kann das Proton der phenolischen Hydroxylgruppe zum Stickstoff wandern (IX c). Die Elektronenlücke am Carbenium-Kohlenstoff kann nun durch den Elektronenüberschuß am Phenolat-Sauerstoff unter Bildung einer neuen C-O Bindung aufgefüllt werden. Dieser Reaktionsweg führt zum Ringsystem des Benzoxazols XC.

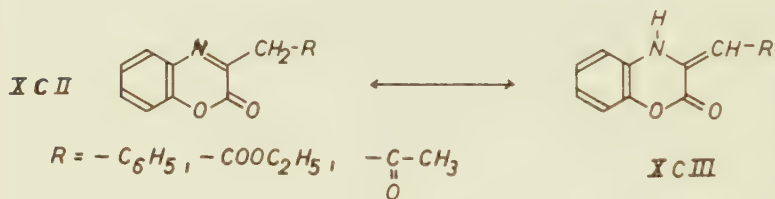
Ist R aber ein Substituent ($R = -C_6H_5$, $-C_6H_4-NO_2-(o)$), der π -Elektronen besitzt, so daß Konjugation zur Kohlenstoff-Stickstoff Doppelbindung eintreten kann, so wird der Betrag, den die Grenzform LXXXVII liefert, erhöht. In diesem Falle erfolgt vornehmlich eine Addition der

Schema. I.



phenolischen Hydroxylgruppe an die Estergruppierung unter Alkoholabspaltung zum Lacton X CI.

Weiterhin wird sich immer dann bevorzugt der Sechsring bilden, wenn er durch Protonenwanderung ein resonanzstabilisiertes tautomeres Gleichgewicht zwischen Benz 2-oxo-1,4-oxazin (X C II) und Phenmorpholon-Form (XCIII) ausbilden kann. Dies gilt für alle Benzoxazinone, die durch Kondensation von o-Aminophenolen mit Phenylbrenztraubensäureester, Oxalessigester oder Acetyl-brenztraubensäureester synthetisiert wurden.



Zusammenfassung.

=====

Die von E. Bieker⁶⁾ beschriebenen Kondensationen von o-Aminophenolen und 1,2-Aminoalkoholen mit α -Ketocarbonsäureestern führen zu dem bisher noch nicht bekannten 2-Oxo-1,4-Oxazin-System.

Die Struktur dieses Ringsystems wurde durch Überführung in schon beschriebene Morpholone gesichert.

Durch weitgehende Variation der Reaktionskomponenten wurde gezeigt, daß dem Oxazinon-Ringschluß allgemeine Bedeutung zukommt.

1. Die Kondensation gelingt mit allen untersuchten α -Ketocarbonsäureestern in sehr guten Ausbeuten.

Eine gewisse Ausnahme macht lediglich der Brenztraubensäureester, bei dessen Kondensation mit o-Aminophenol Benz-2-oxo-1,4-oxazin und Benzoxazolin nebeneinander entstehen.

2. Gleichermaßen kondensieren alle substituierten o-Aminophenole mit α -Ketocarbonsäureestern in ausgezeichneten Ausbeuten zum Benz-2-oxo-1,4-oxazin-System.

Die Kondensation erfolgt auch dann, wenn

- a) die Aminogruppe durch sperrige Substituenten abgeschirmt und
- b) das substituierte o-Aminophenol weitgehend in Betain-Struktur vorliegt.

3. 1,2-Aminoalkohole bilden 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazine.

Die Umsetzung mit Hydrazin führt zu einer Aufspaltung des Oxazinon-Ringsystems. Dabei bilden sich die o-Aminophenol- bzw. 1,2-Aminoalkohol-Komponenten wieder zurück.

Die α -Ketocarbonsäure-Komponente fällt dabei in guten Ausbeuten in Form ihrer Hydrazon- oder Hydrazide an.

Die Hydrazon-hydrazide der α -Ketocarbonsäuren werden auf diese Weise zum ersten Mal bequem zugänglich.

Der Oxazinon-Ringschluß mit anschließender Hydrazin-Spaltung erlaubt die Auftrennung und Reindarstellung von substituierten o-Aminophenolen und 1,2 - Aminoalkoholen.

Die katalytische Hydrierung der Benz-oxazinone führt quantitativ zu den entsprechenden Morpholonen.

Sowohl die Morpholone als auch die Oxazinone selbst können durch Reduktion mit LiAlH_4 quantitativ in die N-substituierten 1,2 - Aminoalkohole überführt werden.

Bei der Hydrazinspaltung der Morpholone bilden sich Hydrazide von N-substituierten α -Aminosäuren.

Die N-substituierten 1,2 - Aminoalkohole lassen sich durch intramolekulare Wasserabspaltung in die entsprechenden Morpholine überführen. Entsprechende Vorversuche wurden durchgeführt.

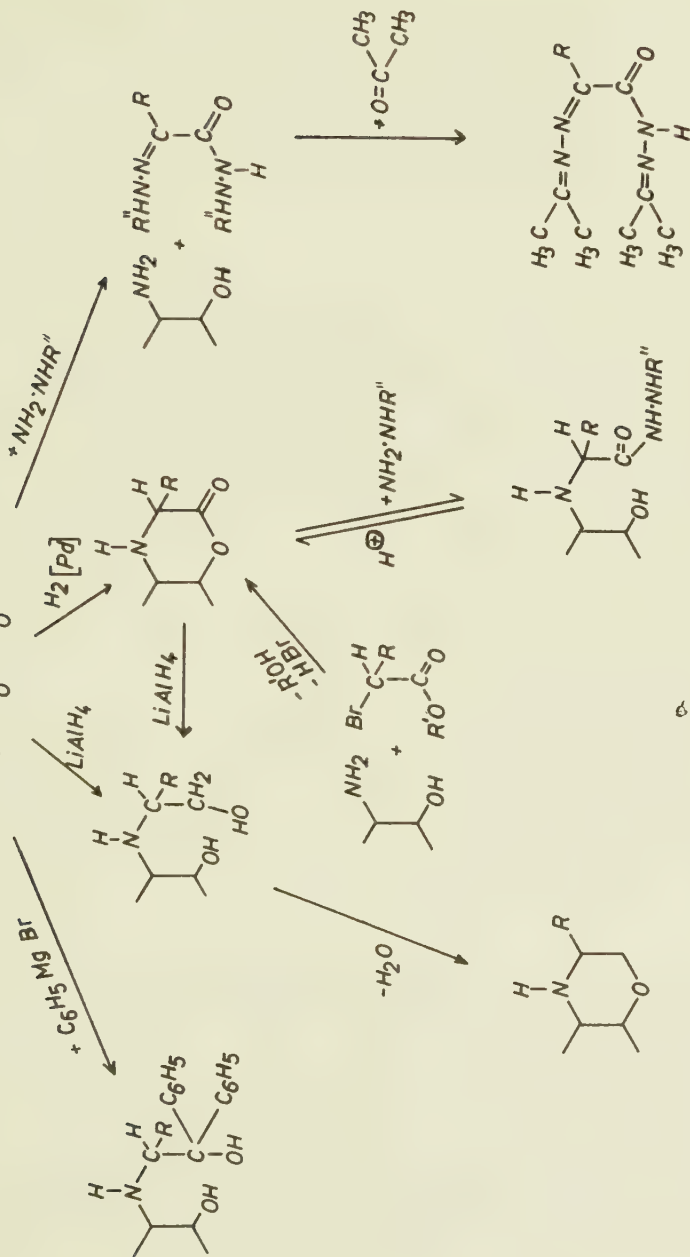
Damit ist es möglich, die pharmakologisch interessante Stoffklasse der Morpholine zu erschließen.

Die durchgeführten Reaktionen am Oxazinon-System sind im Schema III (s. folgende Seite) zusammengefaßt.

o - Amino thiophenol kondensiert mit α -Keto-carbonsäureestern in guten Ausbeuten zum Benzthiazolin - Fünfring. Das Ausbleiben der erwarteten Sechsringbildung wird theoretisch gedeutet.

Für den möglichen Bildungsmechanismus der Oxazinone wird ein Reaktionsschema diskutiert. Danach ist als erste Stufe der Kondensation eine Schiff'sche Base anzunehmen.

Schema III.



$R'' = \text{H}$ bzw. C_6H_5

Experimenteller Teil.

I. Kondensation zu Benz-2-oxo-1,4-oxazinen.

3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVI).

a) Kondensation ohne Lösungsmittel.

17,8 g Phenylglyoxylsäureäthylester (0,1 Mol, n_D^{25} 1,5187) und 10,9 g o-Aminophenol werden im Ölbad langsam erhitzt; die Temperatur wird 1 1/2 Stdn. auf 105°-110° gehalten. Während dieser Zeit destillieren abgespaltenes Wasser und Alkohol ab.

Beim Erkalten kristallisiert das Öl in hellrosa gefärbten Nadeln. - Beim Arbeiten unter Stickstoff bleibt der Ansatz farblos, das Kondensationsprodukt fällt dabei in reiner Form an.

Nach Umkristallisation aus Methanol werden 20,3 g (91 % d. Th.) 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin vom Schmp. 117° erhalten.

$C_{14}H_{19}NO_2$ (223,2)	Ber. C	75,33	H	4,06	N	6,28
	Gef. C	75,44	H	3,90	N	6,46

b) Kondensation in Toluol.

Vorstehende Kondensation wird in 250 ccm Toluol wie unter 1a durchgeführt.

Dabei beträgt die Ausbeute 90 %.

Benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-3-äthylester (Nr.6, Tab. I)

a) Kondensation ohne Lösungsmittel⁶⁾.

Zu 10,9 g o-Aminophenol (0,1 Mol, Schmp. 171°-172°) werden innerhalb von 15 Min. unter Kühlung 18,8 g Oxal-essigeste (15,7 ccm; n_D^{25} 1,4515) zugetropft; es wird langsam erwärmt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad belassen. Beim Erkalten kristallisiert das dickflüssige Öl in langen, zitronengelben Nadeln, die sich aus Methanol umkristallisieren lassen.

Ausbeute: 21,9 g (94 % d.Th.) Schmp. 112°

Das Oxazinon ist leicht löslich in Äther, Aceton, Essigester, fast unlöslich in Petroläther und Wasser.

$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,2)	Ber. C	61,81	H 4,76	N 6,01
	Gef. C	61,55	H 4,74	N 6,17

b) Kondensation in Benzol.

In einer Lösung von 18,8 g Oxal essig ester in 200 ccm Benzol werden 10,9 g o- A m i n o p h e n o l unter Erwärmen gelöst. Diese Lösung wird 45 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich das gebildete Wasser in einem Abscheider absetzt. Beim Erkalten kristallisiert ein Teil des Benzoxazinons aus. Die Lösung wird im Vakuum bis auf ca 25 ccm eingedampft und zur weiteren Kristallisation in der Kälte belassen.

Schmp. 112° Ausbeute: 22 g (94,5 % d.Th.)

3-Acetonyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin⁶⁾ (Nr.5, Tab.I).

Zu 5,45 g o- A m i n o p h e n o l werden innerhalb 1 Std. 7,9 g A c e t y l b r e n z t r a u b e n s ä u r e ä t h y l e s t e r unter Kühlung zugegeben, anschließend wird etwa eine Stunde auf 80° erwärmt. Beim Erkalten kristallisiert das Oxazinon in orangefarbenen Nadeln, die aus Methanol umkristallisiert, den Schmp. 159° zeigen. Ausbeute: 88 % d.Th.

$C_{11}H_9NO_3$ (203,3)	Ber. C	65,02	H 4,46	N 6,89
	Gef. C	64,69	H 4,40	N 6,70

3-Benzyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (Nr.3, Tab. I).

Vor der Kondensation muß der eingesetzte P h e n y l - b r e n z t r a u b e n s ä u r e ä t h y l e s t e r frisch destilliert werden. Von der flüssigen Enolform (Sdp.₁₅ 152°) werden 4,8 g (25 m Mol) zu 2,75 o- A m i n o p h e n o l zugefügt und langsam im N₂-Strom erhitzt. Bei 115°-120° Ölbadtemperatur beginnt die Wasser- und Alkoholabspaltung.

Beim Erkalten kristallisiert der Ansatz in hellgelben

Kristallen, die aus wässrigem Methanol umkristallisiert werden.
Schmp. 125° Ausbeute: 90 % d. Th.

$C_{15}H_{11}NO_2$ (237,25) Ber. C 75,93 H 4,67 N 5,90
Gef. C 75,94 H 4,79 N 5,80

3-Phenyl-5,7-di-tertiärbutyl-8-hydroxy-benz-
2-oxo-1,4-Oxazin (Nr.22, Tab. II).

50 mg 3 - A m i n o - 4,6 - d i - t e r t i ä r b u t y l -
b r e n z k a t e c h i n ^{x)} (Schmp. 160°) werden im Stick-
stoffstrom mit 47 mg P h e n y l g l y o x y l s ä u r e -
ä t h y l e s t e r 30 Min. auf 125° erwärmt. Dabei kristal-
lisieren lange, gelborange-farbige Nadeln, die aus verdünntem
Methanol umkristallisiert werden.

Schmp. 174° Ausbeute: 67,4 mg (88 % d.Th.)

$C_{22}H_{25}NO_3$ (351,4) Ber. C 75,18 H 7,17 N 3,88
Gef. C 75,03 H 7,44 N 3,79

5-Hydroxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-
(3)-äthylester (XXXVII).

In einem Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres (s.Abb.5), in
dessen Verbindungsbrücke eine Filterplatte eingeschmolzen ist,
werden 1,55 g 2- N i t r o r e s o r c i n (10 m Mol) in
50 ccm absol. Alkohol und etwa 0,5 g Palladium auf Aktiv-Kohle
eingefüllt.

Während 2 Stdn erfolgt bei Zimmertemperatur unter Magnetrü-
hrung die katalytische Hydrierung zum 2- A m i n o - r e s o r -
c i n.

Nach Aufnahme der berechneten 30 m Mol H_2 wird ein geringer
Unterdruck angelegt und die farblose, alkoholische Lösung in
den zweiten Schenkel, in dem 2,0 g frisch destillierter O x a l -
e s s i g e s t e r (5 % Überschuß) vorgelegt sind, durch Um-
schwenken überführt. Die exotherme Kondensation beginnt bereits
bei Zimmertemperatur. Anschließend wird langsam auf 50°-60° er-
wärmt und diese Temperatur etwa 1/2 Stde.beibehalten.

Der so erhaltene 5-Hydroxy-benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester wird aus Alkohol umkristallisiert (gelbe Nadeln). Schmp. 172° Ausbeute: 1,97 g (79 % d. Th.).

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249,22)	Ber. C 57,83	H 4,45	N 5,62
	Gef. C 57,73	H 4,48	N 5,53

3-Phenyl-8-naphtho-2-oxo-1,4-oxazin (XXXV).

6,4 g 3-Amino-naphthol-2 (Schmp. 234°) werden mit 7,2 g Phenylglyoxylsäureäthylester 45 Min. im Ölbad auf 140° erhitzt. Dabei kristallisieren hellgelbe Nadelchen, die nach Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 190° zeigen. Ausbeute: 9,9 g (91 % d. Th.)

$C_{18}H_{11}NO_2$ (237,3)	Ber. C 79,11	H 4,06	N 5,12
	Gef. C 79,03	H 4,22	N 5,07

Darstellung des 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazins (XVIII) und der 2-Methyl-benz-oxazolin-carbonsäure - 2 (XXVII) durch Kondensation von o-Aminophenol mit Brenztraubensäureäthylester⁶⁾.

1,0 g o-Aminophenol werden mit 1,06 g Brenztraubensäureäthylester unter Rühren und Außenkühlung langsam vereint und anschließend 10. Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei färbt sich die Mischung orangefarben.

Nach dem Erkalten kristallisiert der Ansatz durch. Dann wird in wenig Methanol aufgenommen und bei 0° zur Kristallisation stehen gelassen. Es scheiden sich 370 mg orangefarbene Kristalle ab (Schmp. 91°-95°), die aus Benzol über Al_2O_3 (Woelm) chromatographiert werden.

Die Benzolfractionen hinterlassen beim Eindampfen das 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVIII) in schwach gelben Kristallen, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 98° - 99°.

$C_9H_7NO_2$ (161,2)	Ber. C	67,07	H	4,38	N	8,69
	Gef. C	66,77	H	4,65	N	9,03

Der gleiche Ansatz wie oben wird nach dem Erkalten mit Essigester versetzt, wobei sich 400 mg hellgelbe Kristalle des 2 - M e t h y l - b e n z - o x a z o l i n c a r b o n s ä u r e - (2) - ä t h y l e s t e r s vom Zers.-P. 135° - 140° abscheiden.

Nach Umkristallisieren aus 1 n HCl wird die 2 - M e t h y l - b e n z - o x a z o l i n c a r b o n s ä u r e - (2) in rötlichen Tetraedern vom Schmp. 182° - 183° erhalten.

$C_9H_9NO_3$ (179,2)	Ber. C	60,33	H	5,06	N	7,82
	Gef. C	59,81	H	5,25	N	7,78

Die übrigen Kondensationen von substituierten o-Aminophenolen mit α -Ketocarbonsäureestern zu Benz-2-oxo-1,4-oxazinen, die in den Tabellen I und II angeführt sind, werden analog den vorstehenden Vorschriften durchgeführt.

Die folgende Tabelle enthält ihre Schmp. und Analysendaten.

--- --

- x) Das 3-Amino-4,6-di-tertiärbutyl-brenz-katechin verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Professor Dr. E. M ü l l e r und Herrn Dr. L e y, Tübingen.

Benz-2-oxo-1,4-Oxazine

Nr.	Benz-2-oxo-1,4-Oxazine	Schmp.	Analysen		
			C	H	N
7		170°	Ber: 62,69 Gef: 62,88	3,01 3,15	10,44 10,39
8		135°	Ber: 75,82 Gef: 75,52	4,67 4,70	5,91 6,11
9 ⁺		212°	Ber: 66,35 Gef: 66,27	5,15 5,36	6,45 6,61
10 ⁺		132°	Ber: 63,15 Gef: 62,93	5,30 5,28	5,67 5,33
11		115°	Ber: 64,35 Gef: 64,16	5,79 5,98	5,37 5,44
12		149°	Ber: 64,35 Gef: 64,08	5,79 5,65	5,37 5,49
14 ⁺		153°	Ber: 61,79 Gef: 61,61	4,75 4,84	6,01 6,27
15		119°	Ber: 59,31 Gef: 59,23	4,98 5,30	5,32 5,22

Benz-2-oxo-1,4-Oxazine.

Nr.	Benz-2-oxo-1,4-Oxazine	Schmp.	Analysen		
			C	H	N
16 ⁺		212°	Ber: 61,79 Gef: 61,61	4,75 4,84	6,01 6,27
17		182°	Ber: 71,90 Gef: 71,88	4,90 5,17	5,24 5,32
18		218°	Ber: 56,32 Gef: 56,17	4,00 4,29	5,05 4,89
19		166°	Ber: 61,08 Gef: 60,79	4,76 4,88	5,09 5,09
20		179°	Ber: 73,11 Gef: 73,11	4,89 4,76	5,02 5,14
21		149°	Ber: 61,08 Gef: 61,20	4,76 4,70	5,09 5,34
23		163°	Ber: 66,46 Gef: 66,78	7,53 7,73	3,88 3,79

Die laufenden Nummern entsprechen den Tabellen I und II.

+ Analyse von E. Biekert übernommen.

II. Kondensationen zu 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazinen.

5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-

äthylester⁶ (XV).

Zu 1,6 ccm Oxalester (10 mmol) werden innerhalb weniger Min. 0,6 ccm Äthanolamin (n_D^{20} 1,4529) zugetropft. Die sehr stark exotherme Reaktion muß zur Vermeidung zu starker, örtlicher Überhitzung durch Schütteln und Rühren in einer Kältemischung gut gekühlt werden.

Der Ansatz kristallisiert in kurzer Zeit völlig durch, das Oxazinon wird durch Umkristallisieren aus Methanol in langen, weißen Nadeln vom Schmp. 75° erhalten; die Ausbeute beträgt 1,65 g (89 % d.Th.)

$C_8H_{11}NO_4$ (185,2)	Ber.	C	51,88	H	5,99	N	7,56
	Gef.	C	51,97	H	6,27	N	7,60

Deuterierung von 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester.

20 mg 5,6-Dihydro-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(3)-äthylester (XV) werden in 2 ccm absol. Dioxan gelöst und mit 1 ccm D_2O (98 %) versetzt. Nach 2 Tagen im Exsiccator über P_2O_5 und Paraffin sind die Lösungsmittel verdampft. Derselbe Vorgang wird noch einmal wiederholt; dann erfolgt Aufnahme des IR-Spektrums (Abb. 10).

Analog werden für die spektroskopischen Aufnahmen alle Oxazinone mit Essigsäureester und Acetonyl-Resten an C_3 deuteriert.

Darstellung des 3-Phenyl-6-äthyl-5,6-dihydro-2-oxo-1,4-oxazins (Nr. 2, Tab. III) und Phenylglyoxylsäureamids des 2-Amino-n-butanols-1 (XXXVIII) durch Kondensation von Phenylglyoxylsäureäthylester und 2-Amino-n-butanol-1.

5,0 g 2-Amino-n-butanol-1 ($n_D^{21} 1,451^\circ$) werden auf dem wasserbad mit 9,9 g Phenylglyoxylsäureäthylester 1 Stde. erhitzt. Nach dem Erkalten erhält man ein hellgelbes, dickes Öl, das dreimal mit je 15 ccm trockenem Benzol extrahiert wird.

Die vereinigten Benzolauszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem zurückbleibenden, fast farblosen Öl wird das 3-Phenyl-6-äthyl-2-oxo-1,4-oxazin (Nr. 2, Tab. III) durch Destillation gewonnen. Sdp. $142^\circ\text{--}144^\circ$ Ausbeute: 5,8 g (51 % d.Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203,2)	Ber. C	70,91	H	6,45	N	6,89
	Gef. C	70,64	H	6,40	N	6,84

Der Rückstand der Benzolextraktion besteht aus dem Phenylglyoxylsäureamid des 2-Amino-n-butanols-1 (XXXVIII), das aus Benzol in farblosen Nadelchen vom Schmp. 103° kristallisiert. Ausbeute: 4,55 (35 % d.Th.)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221,25)	Ber. C	65,13	H	6,83	N	6,33
	Gef. C	65,13	H	6,80	N	6,35

Reduktion des Phenylglyoxylsäureamids des 2-Amino-n-butanols-1 (XXXVIII) durch LiAlH_4 zum Mandelsäureamid des 2-Amino-n-butanols-1

In einem 250 ccm - Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler in dem 1,1 g LiAlH_4 in 75 ccm abs. Tetrahydrofuran vorgelegt sind, werden innerhalb 1 Stde. 3,0 g Phenylglyoxylsäureamid des 2-Amino-n-butanols-1 (XXXVIII) in 100 ccm Tetrahydro-

furan zugetropft. Anschließend wird 2 Stdn. am Rückfluß gekocht.

Nach dem Erkalten wird mit 2,15 ccm H_2O langsam zersetzt und zur Trockene gedampft. Durch dreimaliges Auskochen mit je 100 ccm absol. Alkohol und Abdampfen des Lösungsmittels lassen sich 2,3 g eines hellgelben Öls isolieren.

Dieses Öl wird in 50 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 3,0 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 24 Stdn., in denen sich etwas Pyridinhydrochlorid abgesetzt hat, wird mit 100 ccm H_2O versetzt, mit verd. H_2SO_4 angesäuert und dreimal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Nach Waschen der Ätherauszüge mit $NaHCO_3$ -Lösung und H_2O wird über $Mg SO_4$ getrocknet und eingedampft.

Der farblose kristalline Rückstand wird 2 Tage im Vakuum über konz. H_2SO_4 getrocknet und dann aus absol. Benzol umkristallisiert.

Schmp. 179°

Ausbeute: 3,8 g (65 % d.Th.)

Dibenzoyl-Derivat des Mandelsäurebutanolamids (IX L).

$C_{26}H_{25}NO_5$ (431,5)	Ber. C	72,37	H	5,84	N	3,22
	Gef. C	72,33	H	6,06	N	2,98

3-Phenyl-5,5-di-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2-oxo-1,4-oxazin (Nr. 3, Tab. III).

2,4 g 2-Amino-2-hydroxymethylpropandiol-1,3 (XL) (20 m, Mol, Schmp. 172°) werden in 50 ccm Toluol mit 3,6 g Phenylglyoxylsäureäthylester 1 Stde. am Rückfluß gekocht.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloser Rückstand, der sich aus Methanol umkristallisieren läßt

Schmp. 125°

Ausbeute: 4,2 g (90 % d.Th.)

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235,2)	Ber. C	61,26	H	5,57	N	5,96
	Gef. C	61,26	H	5,46	N	5,99

3-Phenyl-cis-5,6-cyclohexano-2-oxo-1,4-oxazin (Nr.4,Tab.III).

1,3 g cis - 2 - Amino - cyclohexanol - (1) (Schmp. 65°) werden mit 2,2 g Phenylglyoxylsäureäthylester 1 Stde. auf 110° erhitzt.

Nach dem Erkalten kristallisiert der Ansatz durch und aus Methanol werden farblose Blättchen vom Schmp. 121° erhalten.

Ausbeute: 1,8 g (72 % d.Th.)

C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229,3)	Ber.	C	73,34	H	6,60	N	6,11
	Gef.	C	73,49	H	6,68	N	5,88

3-Phenyl-trans-5,6-cyclohexano-2-oxo-1,4-oxazin (Nr.5,Tab.III).

Dieses Oxazinon wird in gleicher Weise aus trans - 2 - Amino - cyclohexanol - (1) (Schmp. 72°) und Phenylglyoxylsäureäthylester erhalten.

Farblose Blättchen aus Methanol. Schmp. 130°

Ausbeute: 1,75 g (70 % d.Th.)

C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229,3)	Ber.	C	73,34	H	6,60	N	6,11
	Gef.	C	73,29	H	6,83	N	5,88

Der Misch-Schmp. der beiden Isomeren zeigt eine deutliche Depression (113°-115°), die IR-Spektren sind verschieden.

III. Hydrazinspaltungen.

Spaltung von Oxazinonen mit Hydrazin.

Hydrazin-Spaltung von 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVI).

1,0 g 3 - Phenyl - benz - 2 - oxo - 1,4 - oxazin wird in 10 ccm Methanol aufgeschlämmt, unter Eiskühlung und Umrühren tropfenweise mit 0,31 ccm Hydrazin (98-proz.) versetzt und die Lösung 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird auf -10° abgekühlt und in der Kälte das dabei auskristallisierte Hydrazon-hydrazid

der Phenylglyoxylsäure (X L VIII) abgesaugt.

Ausbeute: 0,72 g (79 % d.Th.)

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol zeigt es den Schmp. 83° .

Die Verbindung ist instabil und zersetzt sich allmählich unter Gelbfärbung.

Zur Charakterisierung wird die Verbindung in Aceton umgesetzt. Das Diisopropyliden-Derivat II läßt sich auch direkt isolieren. Nach der Hydrazinspaltung wie oben, wird die alkoholische Lösung eingeeengt und im Vakuumexsiccator über konz. H_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand wird mit 0,8 ccm Aceton zuerst unter Kühlung, dann unter gelindem Kochen behandelt. Als Rückstand verbleiben 0,44 g o-Aminophenol (86 % d.Th.).

Beim starken Abkühlen der Aceton-Lösung kristallisiert das Diisopropyliden-hydrazon-hydrazid der Phenylglyoxylsäure (I L) aus, das aus wenig Aceton umkristallisiert wird.

Farblose Nadeln. Schmp. 137° Ausbeute: 0,7 g (73,5 % d.Th.)

$C_{14}H_{18}N_4O$ (258,3)	Ber.	C	65,09	H	7,02	N	21,69
	Gef.	C	65,27	H	7,07	N	21,85

Hydrazon - hydrazid der Phenylbrenztraubensäure (Nr.2, Tab. IV).

1,0 g 3-Benzyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin wird wie beim vorigen Versuch in Äthanol mit Hydrazin gespalten und durch fraktionierte Kristallisation von o-Aminophenol getrennt.

Nach Umkristallisieren aus Äthanol zeigt das freie Hydrazon-hydrazid der Phenylbrenztraubensäure den Schmp. 117° (farblose Nadeln). Ausbeute 0,7 g (85 % d.Th.)

$C_9H_{12}N_4O$ (192,22)	Ber.	C	56,23	H	6,29	N	29,15
	Gef.	C	56,46	H	6,47	N	29,48

Die Ausbeute an o-Aminophenol beträgt 370 mg (85 % d.Th.)

Hydrazon-dihydrazid der Oxalessigsäure (Nr.3, Tab. IV).

1,12 g Benz-2-oxo-1,4-oxazin-essigsäure-(5)-äthylester (XXVI $R_1 = -CH_2-COOC_2H_5$) werden in 35 ccm Methanol suspendiert und unter Eiskühlung und Rühren mit 0,5 ccm Hydrazin (98-proz.) tropfenweise versetzt. Dabei geht das gelbe Oxazinon farblos in Lösung. Bei langsamem Erwärmen beginnt plötzlich die Kristallisation des Hydrazon-dihydrazids der Oxal-essigsäure (Nr.3, Tab. IV). Ausbeute 780 mg (95 % d.Th.).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol Zers.-P. 149°
Bei der Zersetzung spaltet sich Ammoniak ab.

$C_4H_{10}N_6O_2$ (174,2)	Ber.	C 27,58	H 5,78	N 48,27
	Gef.	C 27,44	H 5,97	N 47,25

Zur Gewinnung des o-Aminophenols wird nach Abtrennen des Hydrazon-dihydrazids zur Trockene gedampft und über konz. H_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert und 400 mg (90 % d.Th.) o-Aminophenol isoliert.

3-Methyl-Pyrazol-carbonsäure-(5)-hydrazid (L III).

1,0 g 3-Aceton-yl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XXVI $R_1 = -CH_2-CO-CH_3$) wird in 30 ccm Methanol aufgeschlämmt und wie bei den übrigen Hydrazin-Spaltungen mit 0,52 ccm Hydrazin (98-proz.) umgesetzt. Das 3-Methyl-pyrazol-carbonsäure-(5)-hydrazid (L III) wird durch fraktionierte Kristallisation aus Athanol von o-Aminophenol abgetrennt. Schmp. 157° Ausbeute: 570 mg (83 % d.Th.)

$C_5H_8N_4O$ (140,15)	Ber.	C 42,85	H 5,75	N 39,98
	Gef.	C 43,02	H 5,90	N 40,20

Ausbeute an o-Aminophenol 410 mg (78 % d.Th.)

Spaltung von 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin mit Phenylhydrazin.

1,0 g 3 - P h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a - z i n wird in äthanolischer Lösung mit frisch destilliertem P h e n y l h y d r a z i n (20 % Überschuß) unter N_2 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das P h e n y l h y d r a z i d - p h e n y l h y d r a z o n der P h e n y l g l y o x y l - s ä u r e (Nr. 5, Tab. IV) wird durch Digerieren des Rückstandes mit wenig Aceton herausgelöst. Als Rückstand bleiben 0,38 g o - A m i n o p h e n o l (85 % d.Th.).

Aus der Acetonlösung werden 1,49 g P h e n y l g l y - o x y l s ä u r e - p h e n y l h y d r a z i d - p h e n y l - h y d r a z o n in hellgelben Kristallen vom Schmp. 170° gewonnen. Ausbeute: 1,49 g (72 % d. Th.)

$C_{20}H_{18}N_4O$ (330,4)	Ber. C	72,71	H	5,49	N	16,96
	Gef. C	73,00	H	5,58	N	16,54

Hydrazinspaltung von 3-Phenyl-phenmorpholonen (XX).

1,0 g 3 - P h e n y l - p h e n m o r p h o l o n e n wird in 30 ccm Athanol gelöst und unter Kühlung 220 mg H y - d r a z i n h y d r a t zugetropft.

Dann wird langsam erwärmt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand beim Anreiben. Das N - s u b s t i t u i e r t e α - A m i - n o s ä u r e h y d r a z i d (L I) wird aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp. 197° Ausbeute: 0,93 (82 % d.Th.)

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,3)	Ber. C	65,36	H	5,88	N	16,33
	Gef. C	65,36	H	5,82	N	16,04

Das N - (o - H y d r o x y -) p h e n y l - p h e n y l - g l y c i n - h y d r a z i d (L I) läßt sich durch Kochen in salzsaurem Methanol fast quantitativ wieder in das 3 - P h e - n y l - p h e n m o r p h o l o n überführen.

Umsetzung von Phenylglyoxylsäureäthylester mit Hydrazin.

500 mg Phenylglyoxylsäureäthylester (n_D^{20} 1,5184) in 10 ccm Äthanol werden mit 0,33 ccm Hydrazinhydrat (90-proz.) versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird im Vakuum über konz. H_2SO_4 getrocknet.

Der Rückstand wird in 5 ccm Aceton gelöst. Unter Reiben kristallisiert in der Kälte das Isopropyliden-Derivat des Phenylglyoxylsäurehydrazids (XLV), das nach Umkristallisation aus wenig Aceton oder Äthanol den Schmp. 142° zeigt.

Ausbeute: 390 mg (73 % d.Th.)

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,2)	Ber.	C 64,69	H 5,92	N 13,71
	Gef.	C 64,62	H 5,81	N 13,37

IV. Darstellung von Morpholonen durch Hydrierung der

1-Oxo-1,4-Oxazine.

3-Methyl-phenmorpholon (XIX).

100 mg 3-Methyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVIII) werden in 50 ccm Methanol gelöst und innerhalb $1/2$ Stde. bei Gegenwart von Palladium/Aktiv-Kohle bei 50 at. Druck und 40° hydriert.

Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel im Stickstoffstrom im Vakuum abgedampft. Es hinterbleiben farblose Kristalle (100 mg), die aus Petroläther/Benzol 6:1 umkristallisiert werden. Schmp. 111° .

Diese Verbindung ist identisch mit 3-Methyl-phenmorpholon, das nach Bischoff⁹⁾ dargestellt wurde. Schmp. $110-111^\circ$.

Beide Verbindungen zeigen identische IR-Spektren, eine Mischschmelzpunktdepression tritt nicht auf.

3-Phenyl-phenmorpholon (XX).

5,0 g 3-Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (XVI) werden in 100 ccm Methanol mit 0,5 g Palladium auf Bariumsulfat (5-proz.) bei 50 at und 50° 1 Stde. im Schüttel-

autoklaven hydriert.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Benzin, dem etwa 5 % Benzol zugemischt sind, umkristallisiert. Farblose Kristalle Schmp. 91° Ausbeute: 5,0 g (100 % d.Th.)

$C_{14}H_{11}NO_2$ (225,24)	Ber. C 74,65	H 4,93	N 6,22
	Gef. C 74,66	H 5,17	N 6,28

Analog zu dieser Vorschrift werden die folgenden Hydrierungen durchgeführt.

3-Phenyl- β -naphtho-2-oxo-1,4-oxazin zum 3-Phenyl- β -naphtho-morpholon (Nr.3,Tab.V).

Farblose Kristalle, Schmp. 206° Ausbeute: quantitativ.

$C_{18}H_{13}NO_2$ (275,3)	Ber. C 78,53	H 4,76	N 5,09
	Gef. C 78,55	H 4,75	N 5,06

3-Benzyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin zum 3-Benzyl-phenmorpholon (Nr. 4, Tab. V).

Farblose Kristalle, Schmp. 82° Ausbeute: quantitativ.

$C_{15}H_{13}NO_2$ (239,3)	Ber. C 75,29	H 5,48	N 5,85
	Gef. C 75,35	H 5,62	N 5,87

Hydrierung von 3-(o-Nitro-)phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin (L IV) zum Lacton der 2-(o-Hydroxy-)phenyl-Indazolin - carbonsäure - (3) (LV).

1,35 g 3 - (o - N i t r o -) p h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n (L IV) in 100 ccm Methanol werden mit Pd / A-Kohle als Katalysator bei 40 at und 30° hydriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im N_2 -Strom hinterbleibt ein hellgelber Kristallbrei, aus dem nach Zusatz von Petroläther (Zusatz 5 % Benzol) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 144° isoliert werden. Ausbeute: 850 mg (72 % d.Th.)

Molekulargewichtsbestimmung	$C_{14}H_{10}N_2O_2$	Ber. 238,2
		Gef. 244

$C_{14}H_{10}N_2O_2$ (238,2)	Ber. C	70,58	H	4,23	N	11,76
	Gef. C	70,46	H	4,55	N	11,65

Die gleiche Verbindung erhält man, wenn die Hydrierung in einer Schüttelente durchgeführt wird.

Darstellung von Morpholonen durch Kondensation von
 α -Brom-Carbonsäureestern mit o-Aminophenol.

3 - M e t h y l - p h e n m o r p h o l o n (XIX) wurde nach der Vorschrift von B i s c h o f f⁹⁾ in 33 proz. Ausbeute dargestellt. Schmp. 110° - 111° .

3-Phenyl-phenmorpholon (XX) durch Kondensation von
o-Aminophenol mit α -Brom-phenylelessigsäureäthylester.

12 g α - B r o m - p h e n y l e s s i g s ä u r e - ä t h y l e s t e r, 5 g o - A m i n o p h e n o l und 13 g Na_2SO_3 werden 4 Stdn. auf etwa 130° erhitzt. Während dieser Zeit entweicht SO_2 .

Nach dem Erkalten wird das dunkelbraune Öl in Äther gelöst, mit Wasser, verd. NaOH und wieder Wasser ausgeschüttelt.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird angeimpft. Nach tagelangem Stehen bei 0° setzen sich hellbraune Kristalle ab.

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther, dem 5 % Benzol zugemischt sind, 2,4 g (22 % d.Th.) hellgelbe bis farblose Kristalle. Schmp. 90° - 91° (Mischschmp. s.S. 89).

Dieses Phenmorpholon gibt mit dem Hydrierpunktprodukt des 3-phenyl-benzoxazinons keine Mischschmelzpunktdepression.

V. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

zu N - substituierten - Äthanolaminen.

Reduktion von 3- Phenyl-benz-2-oxo-1,4-oxazin.

Zu einer Suspension von 0,75 g $LiAlH_4$ in 70 ccm absol. Äther in einem 1 l Dreihalskolben werden innerhalb 1 Stde. 4,0 g 3 - p h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a z i n in

300 ccm absol. Äther zugetropft und anschließend 1 Stde. unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen werden unter starkem Rühren 2 ccm H_2O langsam zugetropft, die ätherische Phase mit einer Mischung von 25 ccm 2n H_2SO_4 und 150 ccm H_2O unterschichtet und kräftig durchgerührt. Die wässrige Lösung zeigt einen p_H Wert von 2.

Nun erfolgt Abstumpfen mit $NaHCO_3$ -Lösung und Ausäthern. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel abgedampft. Beim Anreiben kristallisiert der hellgelbe Rückstand.

Nach Umkristallisieren aus verdünntem Methanol zeigt der 2 - P h e n y l - 2 - (o - h y d r o x y -) a n i l i n o - ä t h y l a l k o h o l (L VI) einen Schmp. von 139° .

Ausbeute: 3,95 g (96 % d.Th.)

$C_{14}H_{15}NO_2$ (229,3)	Ber.	C	73,33	H	6,59	N	6,11
	Gef.	C	73,22	H	6,46	N	6,02

N-(Hydroxy)naphthyl-2-phenyl-aminoäthanol.

Analog vorstehender Vorschrift wird die Umsetzung des 3 - P h e n y l - 3 - n a p h t h o - 2 - o x o - 1,4 - o x a - z i n s (XXXV) mit $LiAlH_4$ in absol. Äther durchgeführt.

Aus 1,1 g werden 1,03 g des N - (H y d r o x y -) n a p h - t h y l - 2 - p h e n y l - a m i n o ä t h a n o l s (93 % d.Th) vom Schmp. 168° in hellgelben Kristallen erhalten.

$C_{18}H_{17}NO_2$ (279,3)	Ber.	C	77,39	H	6,13	N	5,02
	Gef.	C	77,29	H	6,43	N	5,24

Reduktion von 3 Phenyl-phenmorpholon mit $LiAlH_4$.

Das gleiche Verfahren wird angewandt, um mit $LiAlH_4$ 3 - Phenylphenmorpholon (XX) zum 2 - P h e n y l - 2 - (o - h y - d r o x y -) a n i l i n o - ä t h y l a l k o h o l (L VI) zu reduzieren. Schmp. 139° .

Da jedoch das Phenmorpholon leichter in Äther löslich ist, wird in weniger Äther reduziert.

Die Ausbeute beträgt 95 % d. Th.

VI. Reduktion mit Phenylmagnesiumbromid.

Zu einer Lösung von P h e n y l m a g n e s i u m b r o -
m i d (aus 820 mg Mg und 6 g Brombenzol in 50 ccm absol. Äther)
werden 2,0 g P h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 -
o x a z i n in 200 ccm Äther innerhalb 1 Stde. zugetropft.

Während einer weiteren Stde. werden 250 ccm absol. Benzol zu-
getropft; dabei wird gleichzeitig der Äther abdestilliert. Die-
ses Reaktionsgemisch verbleibt 4 Stdn. auf dem siedenden Wasser-
bad, 12 Stdn. bei Raumtemperatur und wird dann langsam in ein
Gemisch von 50 ccm 2 n H₂SO₄ und 100 ccm H₂O gegossen.

Nach Neutralisieren mit Natriumbicarbonat, Trocknen über
MgSO₄ und Abdampfen des Lösungsmittel hinterbleibt ein hell-
braunes Öl, das nach 4 Tagen teilweise in hellgelben Tetraedern
kristallisiert ist.

Aus dem Kristallbrei lassen sich mit Petroläther 1,09 g des
farblosen 2 - (o - Hydroxy-)anilino-1,1,2-Triphenyl-äthanol
(L VII) gewinnen. Schmp. 143°.

C ₂₆ H ₂₃ NO ₂ (381,5)	Ber.	C	81,86	H	6,08	N	3,67
	Gef.	C	81,68	H	5,94	N	3,50

VII. Versuche zur Phenmorpholin-Synthese.

5,0 g 3 - p h e n y l - b e n z - 2 - o x o - 1,4 - o x a -
z i n wurden in 25 ccm, konz. HCl, im Bombenrohr eingeschmol-
zen und 4 Stdn. lang auf 155° erhitzt.

Nach dem Erkalten und Öffnen des Bombenrohres, dessen Inhalt
braun gefärbt war, wurde die Salzsäure im Wasserstrahlpumpen-
vakuum abgedampft.

Der Rückstand wurde mit 50 ccm 2n NaOH in Stickstoff auf
dem Wasserbad erhitzt und mit Äther-Benzol (1:1) extrahiert.
Nach dem Eindampfen zur Trockene hinterblieb ein braunes Öl,
das sich durch Chromatographie über Al₂O₃ (Woelm, Aktivität III)
und Elution mit Benzol reinigen ließ und im Vakuum (0,01 mm)
destilliert wurde. Bei einer Ölbadtemperatur von 150° konnte

als Hauptfraktion ein hellgelbes Öl isoliert werden.

Ausbeute: 970 mg (22 % d.Th.)

$C_{14}H_{13}NO$ (197,2)	Ber.	C	79,58	H	6,20
	Gef.	C	78,84	H	5,92

Isolierung von trans-1,4-Diphenyl-butenin (L XII).

In einem analogen Wasserabspaltungsversuch wurde nach der Alkali-Behandlung die alkalische Lösung einer Wasserdampfdestillation unterzogen.

Im Destillat setzten sich farblose Kristalle ab. Die Vorlage wurde mit Äther extrahiert und aus diesem Lösungsmittel bei einem Einsatz von 2 g N - (o - H y d r o x y -) p h e n y l - 2 - p h e n y l - ä t h a n o l a m i n 300 mg t r a n s 1,4 - D i p h e n y l - b u t e n i n in farblosen Kristallen gewonnen.

Schmp. 100°.

Molekulargewichtsbestimmung: Ber. auf $C_{16}H_{12}$ 204,3
Gef. 184

$C_{16}H_{12}$ (204,3)	Ber.	C	94,08	H	5,92
	Gef.	C	94,07	H	5,98

Hydrierung des 1,4-Diphenyl-butenins zum 1,4-Diphenyl-butan.

150 mg t r a n s 1,4 - D i p h e n y l - b u t e n i n wurden in 30 ccm Methanol gelöst und bei Gegenwart von wenig Pd/A-Kohle katalytisch bei 50 at und 30° hydriert.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben farblose Kristalle des 1,4 - D i p h e n y l - b u t a n s.

Schmp. 96°-97° (Literatur 97°).

VIII. Kondensation zu Benz-thiazolin-
 =====
 carbonsäure-2-estern (L XVIII).
 =====

2-Phenyl-benz-thiazolincarbonsäure-(2)-
äthylester (L XVIII R= C_6H_5).

1,0 g O - A m i n o t h i o p h e n o l (frisch dest.) wird mit 1,45 g P h e n y l g l y o x y l s ä u r e ä t h y l - e s t e r bei einer Ölbadtemperatur von 135° 1 Stde. lang in N_2 -Strom (zur Vermeidung von Disulfidbildung) erhitzt.

Nach dem Erkalten wird im Vakuum über P_2O_5 getrocknet und anschließend aus Methanol umkristallisiert.

Gelbe Prismen vom Schmp. 99° Ausbeute: 1,6 g (84 % d.Th.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (285,35)	Ber.	C 67,34	H 5,30	N 4,91	S 11,24
	Gef.	C 67,31	H 5,68	N 5,00	S 11,47

2-Methyl-benz-thiazolincarbonsäure-(2)-äthyl-
ester (L XVII R = $-\text{CH}_3$).

1,0 g o - A m i n o t h i o p h e n o l und 930 mg B r e n z t r a u b e n s ä u r e ä t h y l e s t e r werden in der gleichen Weise wie oben bei einer Reaktionstemperatur von 60° kondensiert. Nach dem Trocknen hinterbleibt ein hellgelbes Öl, das in wenig Benzol aufgenommen und über Al_2O_3 (Woelm, Akt. 2) chromatographiert wird.

Nach dem Eindampfen des Benzol-Eluats hinterbleiben 1,37 g Thiazolin als gelbes Öl (77 % d.Th.), das durch Destillation gereinigt wird. (Sdp.₂ 114°)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (223,3)	Ber.	C 59,16	H 5,87	N 6,27	S 14,36
	Gef.	C 58,98	H 6,12	N 6,37	S 14,17

Benz-thiazolincarbonsäureäthylester-(2)-essigsäureäthylester.
 (R = $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ L XVIII).

2,0 g o - A m i n o t h i o p h e n o l und 3,15 g O x a l e s s i g e s t e r (5 % Überschuß) werden , wie bei den obigen Versuchen, auf 80° erwärmt. Nach 20 Min. wird

abgekühlt und über P_2O_5 und Paraffin im Vakuum getrocknet.

Der ölige Rückstand wird in wenig Athanol in der Wärme gelöst; er kristallisiert bei 0° .

Die hellgelben Kristalle, die leicht an der Luft oxydieren, zeigen den Schmp. von 52° . Ausbeute: 3,1 g (79 % d.Th.)

$C_{14}H_{17}NO_4S$ (295,3)	Ber.	C	56,93	H	5,80	N	4,75	S	10,86
	Gef.	C	57,16	H	5,81	N	4,94	S	10,61

IX. N - Methyl-o-aminophenol.

=====

Darstellung und Umsetzungen.

Darstellung des N-Methyl-o-aminophenols.

In einem $1/2$ l Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler werden zu 5,0 g $LiAlH_4$ in 200 ccm absol. Ather innerhalb von 45 Min. 12,5 g (0,1 Mol) Benzoxazolone in 25 ccm Ather zutropft.

Nach einstündigem Kochen am Rückfluß und Erkalten erfolgt tropfenweise Zersetzung mit 5,0 ccm H_2O . Nun wird vorsichtig unter Rühren mit 35 ccm 6 n H_2SO_4 angesäuert, mit Wasser auf 150 ccm verdünnt, $NaHCO_3$ -Lösung abgestumpft und dreimal mit Benzol extrahiert.

Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Stickstoffstrom hinterbleiben 8,85 g farbloses N - M e t h y l - o - a m i n o p h e n o l (Ausbeute: 72 % d.Th.) mit dem Schmp. 88° - 89° . (Literatur: 86° - 87°).

kondensation von N-Methyl-o-aminophenol mit Oxaleessigester zu N-Methyl-1-(o-hydroxy)anilido-2-oxo-bernsteinsäureäthylester (I XXVII).

In 15 ccm Eisessig werden 0,67 g (50 m Mol) N - M e t h y l - o - a m i n o p h e n o l und 0,99 g frisch destillierter Oxaleessigester (5 % Überschuß) gelöst und 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird über KOH im Vakuum getrocknet. Es hinterbleibt ein gelbbraunes Öl, das nach

2-tägigem Stehen bei C^0 in gelben Nadeln kristallisiert.
Schmp. 103^0 Ausbeute: 1,2 g (68 % d.Th.)

$C_{13}H_{15}NO_5$ (265,3)	Ber.	C	58,86	H	5,70	N	5,28
	Gef.	C	59,16	H	5,71	N	5,28

N-Methyl-benz-2,3-dioxo-1,4-oxazin (L XXXIV).

a) Durch Pyrolyse des N-Methyl-1-(o-hydroxy-anilido-2-oxo-bernsteinsäureäthylesters (L XXVII)).

2,0 g N - M e t h y l - 1 - (o - h y d r o x y - a n i l i d o - 2 - o x o - b e r n s t e i n s ä u r e ä t h y l - e s t e r (L XXVII) werden in 20 ccm Paraffinöl gelöst und im Metallbad langsam unter Umschwenken auf 245^0 erhitzt.

Bei dieser Temperatur tritt unter Entwicklung farbloser Dämpfe eine spontane Reaktion ein. Man halt 10 Min. auf 245^0 , kühlt ab und versetzt das Gemisch mit 30 ccm tiefsiedendem Benzin.

Nach 3 Tagen Stehen im Eisschrank haben sich 810 mg kräftig gelbe Kristalle des D i o x o - o x a z i n s (68 % d.Th.) abgesetzt.

Nach zweimaligem Urkristallisieren aus Essigester erhält man Kristalle vom Schmp. 176^0 .

$C_9H_7NC_3$ (177,2)	Ber.	C	61,02	H	3,98	N	7,91
	Gef.	C	61,04	H	4,01	N	7,80

b) Durch Kondensation von N-methyl-o-aminophenol mit Oxalylchlorid.

Zu 500 mg N - M e t h y l - o - a m i n o p h e n o l in 30 ccm siedendem absol. Benzol werden langsam 530 mg O x a - l y l c h l o r i d in 20 ccm Benzol zugetropft und auf dem siedenden Wasserbad belassen, bis keine HCl-Entwicklung mehr zu beobachten ist (etwa 2 Stdn.).

Nach dem Erkalten des Ansatzes wird vom unlöslichen Rückstand abgesaugt und dieser mehrmals mit heißem Benzol gewaschen.

Der zurückbleibende gelbbraune Kristallbrei wird in 20 cm Alkohol gelöst und beim Kochen solange mit Wasser versetzt, bis eine schwache Trübung auftritt.

Es kristallisieren 220 mg Rohprodukt, nach dreimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man reines N - Methylbenz-2,3-dioxo-1,4-oxazin (L XXXIV). Schmp. 174° - 176° .

-.-.-.-

Die Molekulargewichtsbestimmungen sowie S- und N-Analysen wurden im "Mikroanalytischen Laboratorium im Max-Planck-Institut für Kohleforschung " Mülheim (Ruhr) durchgeführt.

Die C, H-Analysen erfolgten im "Mikroanalytischen Laboratorium Dr.Ing. A. Schöller" Kronach/Oberfranken.

-.-.-.-

Lebenslauf

Am 10.12.1924 wurde ich, Dietrich H o f f m a n n, als Sohn des Arztes Dr. Willy Hoffmann und dessen Ehefrau Hella geb. von Jarchow geboren.

In Danzig-Langfuhr besuchte ich von 1931 - 1935 die Grundschule und anschließend das Kronprinz-Wilhelm-Realgymnasium bis zu meiner Einberufung zum Wehrdienst im Herbst 1942.

Nach meiner Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft legte ich im Juni 1947 meine Reifeprüfung an der Internatsoberschule Plön (Holstein) ab.

Nach anschließender zweijähriger Tätigkeit bei den Farbenfabriken B a y e r Leverkusen, begann ich im S.S. 1949 an der Universität Kiel mit dem Studium der Naturwissenschaften.

Das Chemiker-Vorexamen bestand ich im Juli 1952. Nach weiteren 3 Semestern begann ich im S.S. 1954 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Rosenmund meine Diplomarbeit "Zur Synthese von Oxyalkylamiden cyclischer Carbonsäuren".

Das Chemiker-Hauptexamen bestand ich Juni 1955 an der Universität Kiel.

Seit September 1955 bin ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Butenandt am Max-Planck-Institut für Biochemie mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.



